N° d'ordre : A. O. 9991

THESE

présentée

à l'UNIVERSITÉ DE DIJON

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

par

Michel FARNIER
Agrégé de Sciences Physiques

Synthèse et analyse conformationnelle de formylpyrroles C — substitués

---

Soutenue le 14 Juin 1974 devant la Commission d'Examen

MM. J. TIROUFLET, Professeur à l'Université de Dijon — Président

S. FORSÉN, Professeur à l'Université de Lund
G. J. MARTIN, Professeur à l'Université de Nantes
P. FOURNARI, Professeur à l'Université de Dijon
— Examinateurs

N° d'ordre : A. O. 9991

THESE

présentée

à l'UNIVERSITÉ DE DIJON

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

par

Michel FARNIER
Agrégé de Sciences Physiques

Synthèse et analyse conformationnelle de formylpyrroles C — substitués

---

Soutenue le 14 Juin 1974 devant la Commission d'Examen

MM. J. TIROUFLET, Professeur à l'Université de Dijon — Président

S. FORSÉN, Professeur à l'Université de Lund
G. J. MARTIN, Professeur à l'Université de Nantes
P. FOURNARI, Professeur à l'Université de Dijon
— Examinateurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON MAITRE

Monsieur P. FOURNARI
Professeur à l'Université de DIJON

Hommage de ma profonde gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549827_0014

à Joseph.

A mes parents.

à mon épouse.

AVANT PROPOS

Le présent travail a été effectué dans le cadre du laboratoire de Polarographie Organique associé au CNRS de la Faculté des Sciences de DIJON dirigé par Monsieur le Professeur TIROUFLET. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance et pour l'enseignement qu'il m'a prodigué et pour avoir bien voulu m'accueillir dans ce laboratoire.

Là - de par ses conseils précieux et son soutien constant - Monsieur le Professeur FOURNARI a assumé la direction de mes recherches. Que cette thèse représente le témoignage de ma profonde gratitude pour la formation tant humaine que scientifique que j'ai pu acquérir près de lui au cours de ces années.

La majeure partie des études physicochimiques a été réalisée dans le laboratoire de Monsieur S. FORSÉN, Professeur à l'Université de LUND, qui a accepté spontanément de mettre à notre disposition et son expérience dans un domaine inconnu pour nous et le matériel nécessaire à une telle étude. Que Monsieur le Professeur FORSÉN sache que je lui porterai toujours une très grande reconnaissance pour son accueil et pour l'intérêt qu'il a manifesté pour ce travail.

Je suis également sincèrement reconnaissant à Monsieur G.J. MARTIN, Professeur à l'Université de NANTES, d'avoir bien voulu être juge du travail présenté.

C'est Monsieur T. DRAKENBERG qui m'a initié - avec patience et dévouement - aux études conformationnelles par RMN. Que mon amitié soit la preuve de ma très grande gratitude à son égard.

Monsieur H. LUMBROSO a effectué l'étude par moments dipolaires : je lui adresse tous mes remerciements pour cette aimable collaboration.

Que Monsieur F.W. WEHRLI - et la Société VARIAN elle-même - soient remerciés pour m'avoir permis de réaliser des expériences de découplage hétéronucléaire.

Je tiens également à assurer Monsieur R. GUILARD de ma profonde reconnaissance pour son aide aussi précieuse qu'efficace tout au long de mes recherches.

Je ne saurais enfin oublier tous ceux qui ont contribué à des titres divers à la réalisation de ce travail, et plus particulièrement MM. FOURNIER et FONTESSE, ainsi que Madame LAVOILLOTTE pour la présentation de ce manuscrit.

INTRODUCTION

Ce n'est que depuis quelques décennies qu'est apparu aux chimistes l'intérêt de la connaissance des conformations des molécules, connaissance qui autorise une interprétation plus réaliste du comportement chimique et physico-chimique des composés étudiés.

Si l'analyse conformationnelle a été entreprise tout d'abord sur des molécules non rigides, considérées dans leur ensemble, elle a été ensuite étendue à des groupements, mobiles, susceptibles d'être alors liés à des systèmes rigides, de telles études ayant été d'ailleurs rendues possibles par le développement rapide de méthodes physicochimiques particulièrement adaptées à l'étude des conformations.

Les recherches ont porté sur de nombreux groupements et l'un de ceux qui ont suscité les travaux les plus élaborés est le groupe formyle. Ce groupe présente un certain nombre de particularités qui rendent son étude conformationnelle tout spécialement intéressante. En effet :

- de par son "encombrement" réduit, les problèmes de stéricité sont minimisés,
- la valeur élevée du moment dipolaire du carbonyle peut contribuer à une interaction dipôle-dipôle et à l'intervention de liaisons par pont hydrogène,
- le type d'hybridation du carbone rend possible la coplanéité des atomes constitutifs de la molécule lorsque le groupe est lié à un "système rigide plan".

De tels systèmes sont en particulier ceux de composés aromatiques ou

hétéroaromatiques. Dans ce dernier cas, et *a priori*, la présence d'un ou plusieurs hétéroatomes peut se traduire par une conformation préférentielle du groupe formyle, conformation préférentielle qui peut d'ailleurs varier avec les positions relatives du groupe formyle et du (ou des) hétéroatome(s).

C'est effectivement ce qu'ont montré les études consacrées aux aldéhydes hétérocycliques et plus particulièrement à ceux du thiophène et du furanne.

Par ailleurs, et pour un aldéhyde hétérocyclique donné, la présence d'un substituant paraît susceptible de modifier le rapport conformationnel propre à l'aldéhyde non substitué, l'effet du substituant étant lié et à sa position et à sa nature.

Si un certain nombre de travaux ont été effectués dans ce domaine pour des aldéhydes thiophéniques et furanniques, ceux réalisés en série pyrrolique sont très limités et fragmentaires et les divers travaux n'ont jamais été entrepris sur des séries complètes de dérivés disubstitués.

Notre choix s'est donc porté sur les formylpyrroles substitués, ce choix étant essentiellement dicté par la présence d'un hydrogène iminique qui *a priori* peut donner lieu à des liaisons par pont hydrogène et à des interactions supplémentaires lorsque le groupe formyle ou le substituant occupe une position favorable.

Nous avons ainsi cherché à disposer de séries complètes d'aldéhydes pyrroliques C-substitués et nous avons tenté ensuite d'en effectuer l'analyse conformationnelle.

L'exposé de notre travail comportera donc deux parties :

- *dans la première*, nous signalerons les modalités de synthèse utilisées pour obtenir des formylpyrroles substitués.

- *dans la seconde*, nous indiquerons les méthodes physicochimiques mises en oeuvre pour la détermination des conformations du groupe formyle des différents composés synthétisés.

PREMIERE PARTIE

SYNTHESE DE FORMYLPYRROLES C-SUBSTITUES

Si au début de notre travail les deux aldéhydes pyrroliques et quelques uns de leurs dérivés C-substitués étaient connus, aucune série homogène et complète n'avait été décrite : seul un ou deux représentants de certaines familles avaient été signalés et de ce fait toute latitude restait quant au choix des substituants.

Pour tenter d'atteindre l'objectif que nous nous étions fixé, il nous est apparu souhaitable que ces substituants présentent les particularités suivantes :

- leur "encombrement" devait être sensiblement identique, ce afin de minimiser, voire d'éliminer, tout effet stérique ;
- leur effet électronique devait être assez différent car, *a priori*, ce facteur pouvait influer notablement sur les populations des divers conformères ;
- leurs possibilités de chélation tant avec l'hydrogène iminique qu'avec l'hydrogène ou l'oxygène du groupe aldéhyde devaient être également différentes, la formation d'une liaison par pont hydrogène contribuant à l'évidence à l'existence d'une conformation hautement privilégiée.

Ces considérations limitaient notre choix et nous avons cherché à disposer des trois séries suivantes : les aldéhydes nitrés, les aldéhydes iodés et les dialdéhydes.

Les synthèses envisagées offraient d'ailleurs en elles-mêmes un intérêt certain, les méthodes d'obtention des isostères thiophéniques ou furanniques par exemple ne pouvant être transposées à la série pyrrolique en raison des caractéristiques suivantes :

- aucun monobromo ou monoiodopyrrole n'était décrit, et on sait que ce type de composé autorise un accès aisé aux aldéhydes ;
- aucune méthode de blocage du groupe formyle n'était signalée ; or une telle possibilité permet souvent d'obtenir des produits différents lorsqu'on traite par un même réactif et l'aldéhyde libre et son dioxolanne par exemple ;
- si en série thiophénique l'action d'un organométallique n'intéresse que l'un des atomes d'hydrogène, l'hydrogène en α, en série pyrrolique c'est l'hydrogène iminique qui est initialement remplacé et des tautoméries interviennent pour conduire finalement à un mélange, l'atome métallique restant fixé à l'azote ou migrant en position α, voire en position β.

Nous envisagerons donc les méthodes mises en oeuvre pour accéder successivement aux nitroaldéhydes, iodoaldéhydes et dialdéhydes pyrroliques.

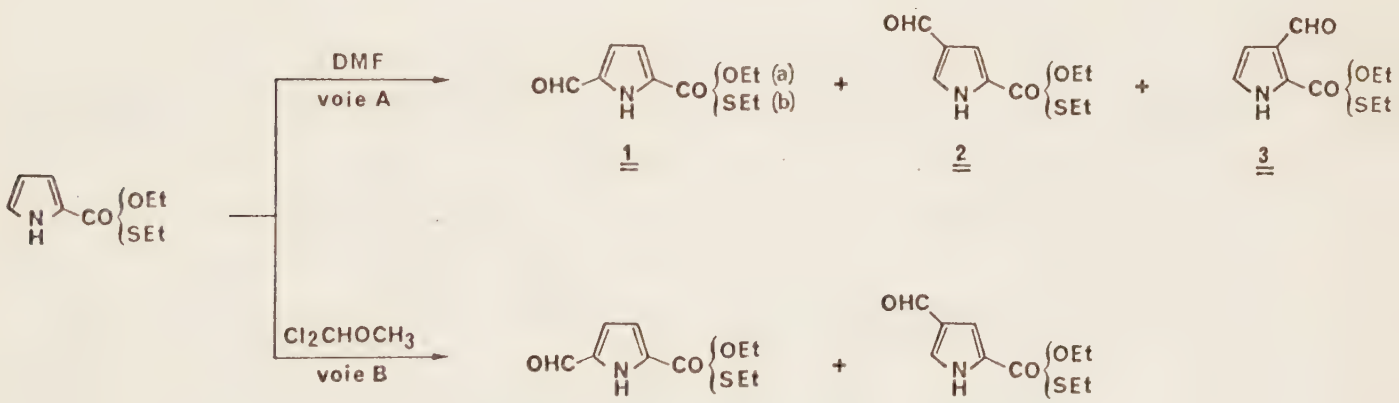
Nitroaldéhydes pyrroliques

Dans cette série, seuls les dérivés nitrés en 4 et 5 du pyrrole-carbaldéhyde-2 avaient été décrits (1) et nous avons cherché à préparer la série complète des nitroaldéhydes pyrroliques.

Cet objectif ne paraissait aisément accessible que si l'on disposait de pyrrolecarbaldéhyde-3. Or la synthèse de ce composé a été décrite par KHAN *et al.* (2) d'une part et LOADER *et al.* (3) d'autre part*. Mais les deux méthodes préconisées ne conduisent au produit recherché qu'avec de faibles rendements (inférieurs à 10% par rapport à la quantité de pyrrole mise initialement en oeuvre) et nous avons tout d'abord essayé d'améliorer ce rendement.

I - SYNTHESES.

Nous avons effectué les opérations schématisées ci-dessous :



---

* Une nouvelle voie d'accès au pyrrolecarbaldéhyde-3 a été récemment indiquée par PLIENINGER *et al.* (4)

La séparation des formyl esters et des formyl thioesters obtenus a été effectuée par chromatographie.

La formylation par le diméthylformamide (voie A) des pyrrole-carboxylate et thiocarboxylate-2 d'éthyle conduit non seulement aux formyl esters et thioesters $\underline{\underline{1}}a$, $\underline{\underline{2}}a$, $\underline{\underline{1}}b$ et $\underline{\underline{2}}b$, mais également à des composés αβ, $\underline{\underline{3}}$, présents en faible quantité. La formation (qui n'a pas été signalée par la littérature) de ce dernier type de composé apparaît assez inattendue et le produit n'a pu être isolé que dans le cas de l'ester.

Les proportions relatives des isomères $\underline{\underline{1}}$, $\underline{\underline{2}}$ et $\underline{\underline{3}}$ sont les suivantes :

	$\underline{\underline{1}}$	$\underline{\underline{2}}$	$\underline{\underline{3}}$
avec CO_2Et (a)	70%	29%	1%
avec COSEt (b)	72%	28%	traces

La même réaction réalisée par l'oxyde de dichlorométhyle et de méthyle (voie B) ne permet de mettre en évidence que la présence des produits $\underline{\underline{1}}$ et $\underline{\underline{2}}$, LOADER *et al.*(3) signalant l'existence de traces, non isolées, de formylthioester $\underline{\underline{1}}b$. Ce dernier composé est d'ailleurs très minoritaire ainsi qu'il apparaît ci-dessous :

	$\underline{\underline{1}}$	$\underline{\underline{2}}$
avec CO_2Et (a)	2%	98%
avec COSEt (b)	6%	94%

Comme l'indiquent KHAN *et al.* (2), l'hydrolyse des esters peut être réalisée avec de bons rendements, mais la décarboxylation des acides obtenus est difficile. En revanche, la réduction du formyl-4 pyrrolethio-carboxylate-2 d'éthyle en présence de nickel de Raney conduit au pyrrole-carbaldéhyde-3 avec un rendement de 60% (notons par ailleurs que cette réduction donne également naissance au dialdéhyde-2,4 correspondant (19%)).

La meilleure voie d'accès au pyrrolecarbaldéhyde-3 est celle de LOADER *et al.* (3) et ce, au départ du thioester. Nous avons donc tout d'abord cherché à déterminer les conditions optimales tant pour la synthèse de ce thioester que pour sa formylation par le dichlorométhoxyméthane et nous avons obtenu finalement le pyrrolecarbaldéhyde-3 avec un rendement de 25%.

Les deux aldéhydes pyrroliques et les formylesters 1a et 2a, mis successivement en oeuvre, permettent d'accéder aux six nitroaldéhydes pyrroliques isomères. L'ensemble des synthèses réalisées apparaît sur le tableau I (page 8).

La nitration du formylester 1a (réalisée à basse température et en présence d'anhydride acétique) donne naissance à trois produits : les deux dérivés 4 et 5 attendus et le nitro-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle, 6. La formation de ce dernier composé doit vraisemblablement résulter de l'oxydation de l'aldéhyde suivie du remplacement d'un groupe carboxylique par un groupe nitro : de tels résultats ont déjà été signalés tant en série benzénique (5) qu'en série hétérocyclique (pyrrolique en particulier (6)) mais, dans le cas envisagé, la proportion de nitroester est particulièrement importante (environ 35%). Quant aux deux nitroformylesters 4 et 5, ils apparaissent en quantités sensiblement égales : l'effet orientant des groupes formyle et carboxylate d'éthyle est donc assez voisin.

L'hydrolyse des divers produits obtenus conduit aux nitroformylacides 7 et 8 et à l'acide nitré 9. Le dérivé 8 - qui cristallise avec une molécule d'eau - se décarboxyle difficilement (Rdt = 12%), mais son isomère 7 conduit aisément (Rdt = 58%) au nitroaldéhyde 10 correspondant ; à partir du formylester 1a on obtient donc finalement deux nitroaldéhydes : 10 et 11.

La nitration du formylester 2a, effectuée dans les conditions indiquées pour celles de son isomère 1a, se déroule qualitativement de façon assez voisine et on isole :

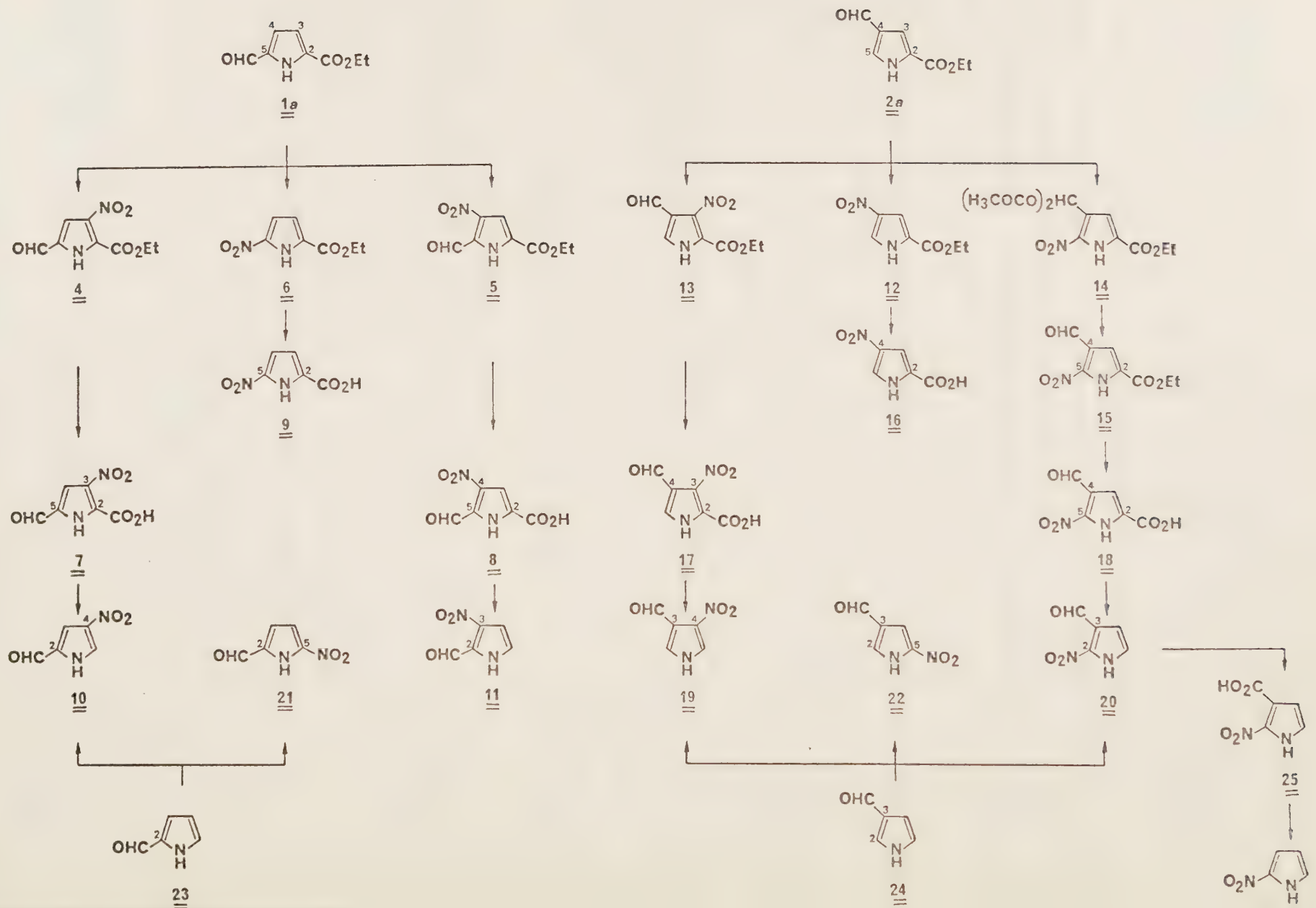
- l'ester nitré 12
- le nitroformylester 13
- et un troisième produit 14 qui précipite et qui s'est révélé être le diacétate du nitroformylester 15. Ce dernier résultat est assez curieux, car, au cours de nitrations réalisées en présence d'anhydride acétique - et contrairement à ce qui est observé en série thiophénique (7) - le groupe formyle des aldéhydes pyrroliques paraît difficile à masquer (1).

Du point de vue quantitatif, la nitration du formylester 2a est nettement différente de celle de son isomère 1a :

- la proportion d'ester nitré 12 est, cette fois, très faible (environ

TABLEAU I

Synthèse des nitroaldéhydes pyrroliques



5% ;

- le produit 14 est nettement majoritaire (87%) : l'introduction du groupe nitro en α est favorisée à la fois par l'effet du groupe diacétate et par celui de l'hétéroatome cyclique.

Le nitroformylester 15 est obtenu par hydrolyse du diacétate et les divers esters 12, 13 et 15, traités comme leurs isomères 6, 4 et 5, conduisent respectivement à l'acide nitré 16, aux nitroformylacides 17 et 18 et aux nitroaldéhydes correspondants 19 et 20. Comme dans le cas précédent, l'un des nitroformylacides - le composé 18 - cristallise avec une molécule de solvant (eau ou dioxanne-1,4), difficile à éliminer, et sa décarboxylation à l'état solvaté s'effectue avec de mauvais rendements (14%).

La nitration des deux formylesters 1a et 2a permet donc l'accès à quatre nitroaldéhydes pyrroliques.

Les deux autres isomères 21 et 22 ont été obtenus par nitration des aldéhydes pyrroliques 23 et 24.

Nous avons amélioré le rendement de la nitration du pyrrolecarbaldéhyde-2, mais nous n'avons pu mettre en évidence que la présence de deux nitroaldéhydes : 10 et 21, et ce, dans les proportions sensiblement équimoléculaires déjà signalées (1).

En revanche, la nitration de l'isomère 24 donne naissance à trois nitroaldéhydes 19, 22 et 20 (proportions relatives 3, 95 et 2%). Ces résultats s'interprètent aisément :

- la substitution électrophile en 5 est favorisée simultanément par les effets orientants de l'hétéroatome et du groupe formyle ;

- les sommets 2 et 4 sont désactivés par la présence du groupe formyle en 3.

Les diverses transformations qui apparaissent sur le tableau I montrent que trois des six nitroaldéhydes pyrroliques peuvent être obtenus par deux voies différentes. Cette double possibilité d'accès permet de définir de façon certaine la structure de tous les produits étudiés.

Détermination des structures.

La structure des nitro-4 et 5 pyrrolecarbaldéhydes-2, 10 et 21, avait été parfaitement établie (1) : en effet, l'oxydation de ces aldéhydes conduit aux acides nitro-4 et 5 pyrrolecarboxyliques-2 correspondants, obtenus par ailleurs par synthèse univoque [(8), (9)].

Les composés 9 et 16 ont été respectivement identifiés à ces deux acides nitrés, ce qui fixe par là-même la structure des esters nitrés 6 et 12.

Le nitro-4 pyrrolecarbaldéhyde-2, 10, est l'un des produits obtenus après nitration du formylester 1a ; l'isomère qui apparaît parallèlement par cette même voie présente donc nécessairement la structure 11 ; celle des précurseurs respectifs de 10 et 11 s'en déduit immédiatement.

La nitration du formyl ester 2a ne pouvait conduire qu'aux nitro-2 et 4 pyrrolecarbaldéhydes-3. L'oxydation de l'un de ces produits donne naissance à un acide nitré inconnu, 25. Après décarboxylation de cet acide, on isole le nitro-2 pyrrole : l'aldéhyde nitré mis en oeuvre était donc le nitro-2 pyrrolecarbaldéhyde-3, 20, et l'isomère obtenu conjointement présente la structure 19, ce qui permet d'attribuer aux composés 13, 14, 15, 17 et 18 les structures indiquées.

Quant au dernier des isomères, formé très préférentiellement au cours de la nitration de l'aldéhyde 24, il ne peut être que le nitro-5 pyrrolecarbaldéhyde-3, 22.

La structure des divers composés synthétisés ayant été établie de façon certaine par voie chimique, nous avons cherché à dégager des critères des différents types de produits étudiés, critères éventuellement exploitables pour des recherches ultérieures sur des pyrroles substitués. Nous avons ainsi été amené à étudier les caractéristiques RMN des nitro-aldéhydes pyrroliques et des composés qui interviennent au cours de leur synthèse.

II - CARACTERISTIQUES RMN.

Nous examinerons successivement les résultats observés pour les nitroaldéhydes et pour les acides (thio)carboxyliques et leurs dérivés.

1°) Nitroaldéhydes pyrroliques.

Les données de la littérature relatives aux spectres RMN de dérivés pyrroliques sont relativement restreintes et les divers auteurs [(3), (10), (11), (12)] qui se sont intéressés à ce problème ont indiqué les caractéristiques observées pour des composés en solution dans des solvants variés ; de plus, aucun de ces auteurs ne disposait d'une série homogène de dérivés C-disubstitués.

D'autre part, pour chacun de ces composés, le signal de l'hydrogène iminique est perturbé par l'effet dû au moment quadrupolaire de l'azote. Lorsqu'on utilise du chloroforme deutérié comme solvant, les signaux des atomes d'hydrogène liés aux atomes de carbone cycliques sont complexes en raison des couplages avec le proton iminique. L'influence de la basicité du solvant sur la morphologie des signaux a été étudiée par GRONOWITZ *et al.* (10) qui ont signalé l'intérêt de l'utilisation du diméthylsulfoxyde hexadeutérié additionné éventuellent de pipéridine destinée à rendre l'échange chimique plus rapide.

Nous avons relevé, dans ce solvant, les spectres RMN des six nitroaldéhydes pyrroliques. Les caractéristiques RMN observées pour ces six nitroaldéhydes sont rassemblées sur le tableau II (page 13).

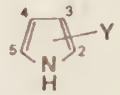
Pour tous les composés étudiés, les protons pyrroliques sont couplés entre eux et les valeurs des constantes de couplage observées sont en excellent accord avec celles indiquées par la littérature [(3), (10), (12), (13), (14)] :

$$2,4 < J_{2-3} < 3,1 \text{ Hz}$$
$$1,4 < J_{2-4} < 1,9 \text{ Hz}$$
$$1,7 < J_{2-5} < 2,2 \text{ Hz}$$
$$3,4 < J_{3-4} < 4,3 \text{ Hz}$$

Sur le tableau II, nous avons fait figurer les glissements chimiques expérimentaux et ceux calculés à partir des incréments apportés par un groupe formyle et un groupe nitro. Ces incréments (tableau IV) ont été déterminés à partir des valeurs des glissements chimiques mentionnés au tableau III.

TABLEAU III

Glissements chimiques
des protons du pyrrole et de pyrroles monosubstitués



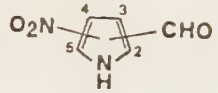
Nature et position de Y				Protons			
2	3	4	5	H_2	H_3	H_4	H_5
H	H	H	H	6,73	6,05	6,05	6,73
NO_2	H	H	H		7,11	6,29	7,18
H	NO_2	H	H	7,87		6,65	6,88
CHO	H	H	H		7,00	6,28	7,22
H	CHO	H	H	7,62		6,46	6,90

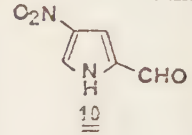
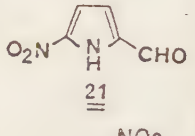
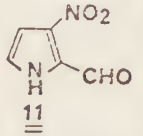
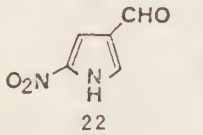
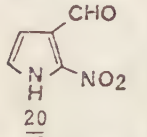
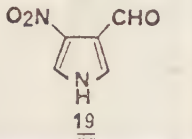
TABLEAU IV

Incréments de glissements chimiques
de protons pyrroliques

Substituant	Position	$\Delta\delta$ ppm			
		H_α	H_β	$H_{\beta'}$	$H_{\alpha'}$
NO_2	α		+ 1,06	+ 0,24	+ 0,45
NO_2	β	+ 1,14		+ 0,60	+ 0,15
CHO	α		+ 0,95	+ 0,23	+ 0,49
CHO	β	+ 0,89		+ 0,41	+ 0,17

TABLEAU II

Caractéristiques RMN des nitropyrrolecarbaldéhydes 

Composé	Protons													Constantes de couplage * J (Hz)
	H_2			H_3			H_4			H_5			H_{CHO}		
	m/i	δ_{exp}	δ_{calc}	*m*/i	δ_{exp}	δ_{calc}	*m*/i	δ_{exp}	δ_{calc}	*m*/i	δ_{exp}	δ_{calc}	*m*/i	δ_{exp}	
 10				*d*/1	7,60	7,60				2*d*/1	8,19	8,36	*d*/1	9,58	J_{3-5} = 1,6
 21				*d*/1	7,02	7,24	2*d*/1	7,18	7,34				*d*/1	9,75	J_{3-4} = 4,2
 11							*d*/1	6,86	6,88	2*d*/1	7,22	7,37	*d*/1	10,10	J_{4-5} = 2,7
 22	*d*/1	7,93	8,07				*d*/1	7,45	7,52				*s*/1	9,78	J_{3-5} = 1,8
 20							*d*/1	6,68	6,70	2*d*/1	7,20	7,35	*d*/1	10,32	J_{4-5} = 2,8
 19	2*d*/1	7,61	7,77							*d*/1	8,01	8,04	*d*/1	10,17	J_{2-5} = 2,2

m : multiplicité, i : intensité, *s* : singulet, *d* : doublet, *t* : triplet, *q* : quadruplet.

* Dans ce tableau ne sont pas reportées les constantes de couplage proton aldéhydique - proton lié à un carbone cyclique ; celles-ci seront analysées en détail dans la deuxième partie.

La concordance entre valeurs expérimentales et valeurs calculées est excellente pour les composés 10, 21, 11, 22 et 20 pour lesquels l'attribution des signaux ne présente aucune ambiguïté : la règle d'additivité des incréments est donc bien vérifiée dans le cas des cinq dérivés pyrroliques précédemment signalés.

Pour le dernier des nitroaldéhydes isomères, le nitro-4 pyrrolecarbaldéhyde-3, 19, dont le spectre est reproduit *figure 1*, deux doublets apparaissent centrés respectivement à 7,61 et 8,01 ppm. Ces signaux sont ceux des protons H_2 et H_5, mais l'attribution indiquée sur la *figure 1* (et le tableau II) découle de l'application de la règle d'additivité.

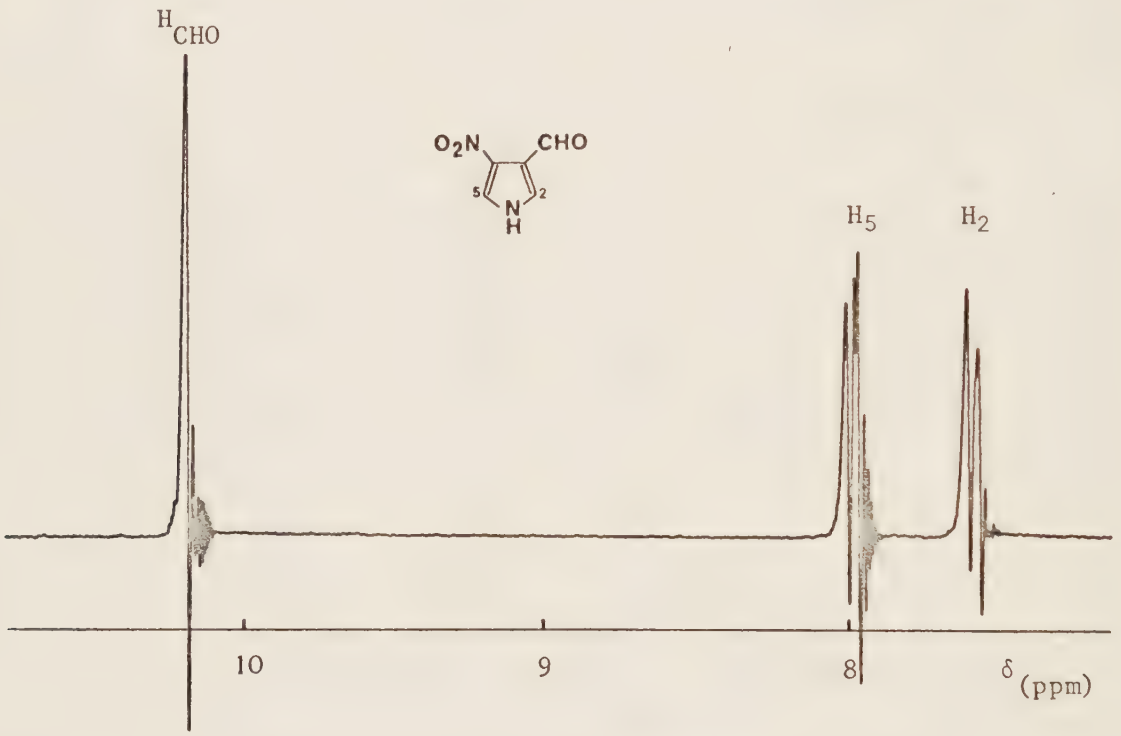


Figure 1 : Spectre RMN du nitro-4 pyrrolecarbaldéhyde-3, 19.
(Solvant : DMSO-d_6)

Notons par ailleurs que nos résultats relatifs au nitro-4 pyrrolecarbaldéhyde-2, 10, sont en bon accord avec ceux signalés par SONNET (15). Par contre, MORGAN *et al.* (12) ont envisagé une attribution inversée (tant pour les protons du composé 10 que pour ceux de son isomère 21) : l'ensemble des observations milite en faveur de l'attribution qui figure au tableau II.

2°) Acides (thio)carboxyliques substitués, et dérivés.

Les esters aldéhydes 1a, 2a et 2b ont été étudiés par LOADER *et al.* (3) et KHAN *et al.* (2) et les esters méthyliques nitrés 2-5 et 2-4 (analogues des composés de structures 6 et 12) par MORGAN *et al.* (12).

Les caractéristiques RMN que nous avons observées (dans les conditions indiquées pour l'étude des nitroaldéhydes) sont résumées sur le tableau V (page 16) et, à titre d'illustration, le spectre de l'ester aldéhyde-2,3, 3, est reproduit sur la *figure 2*. Ainsi qu'il apparaît, l'utilisation de la pipéridine permet de définir avec précision les diverses constantes de couplage entre protons portés par des atomes de carbone cycliques.

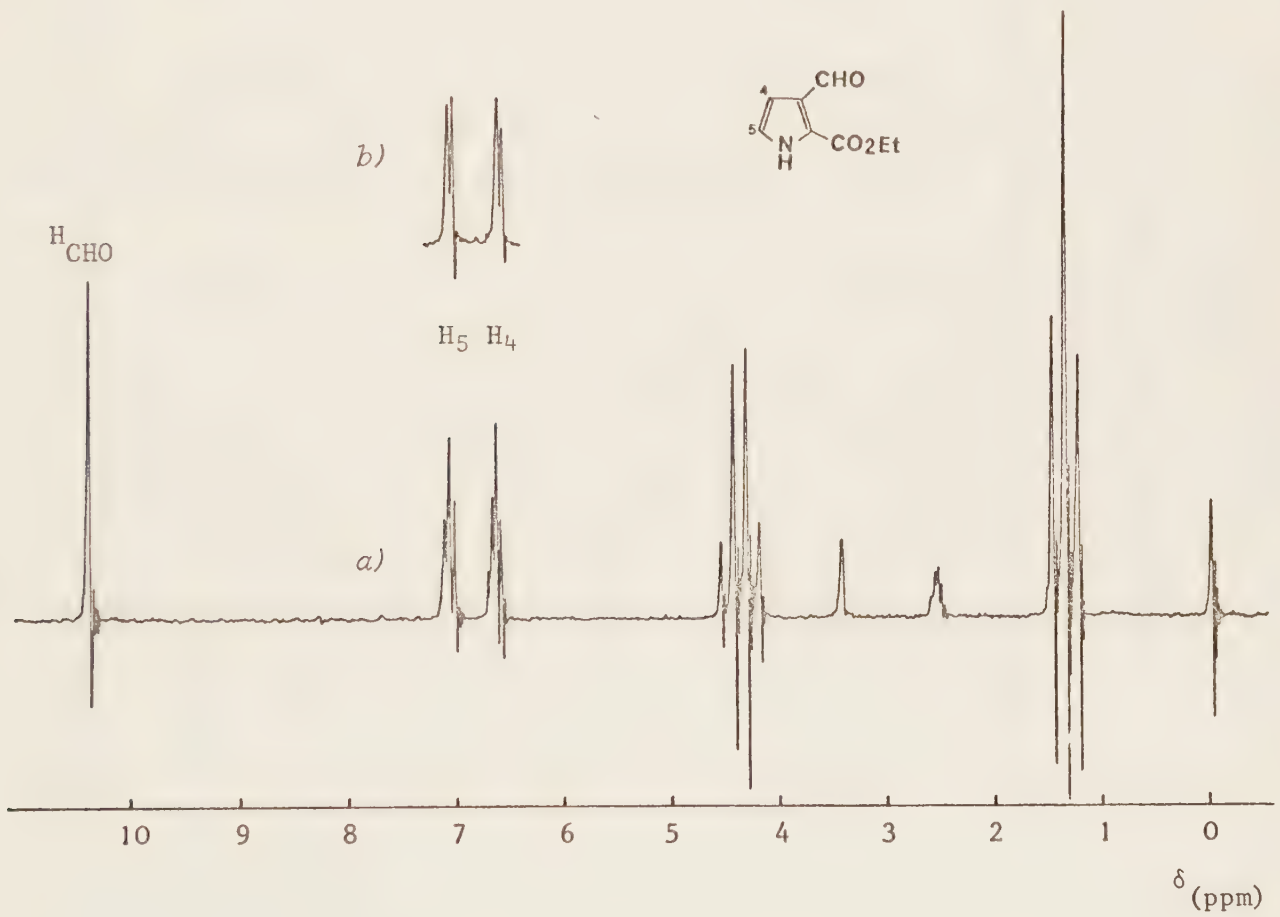


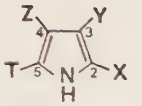
Figure 2 : Spectre RMN du formyl-3 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle, 3.

a) solvant : DMSO-d_6

b) solvant : DMSO-d_6 additionné de pipéridine.

TABLEAU V

Caractéristiques RMN de pyrroles di et trisubstitués



Composé	X	Y	Z	T	Protons														Constantes de couplage J (Hz)
					du cycle pyrrolique						exocycliques								
					H_3		H_4		H_5		de CHO		de X				de Z		
1a	CO_2Et	H	H	CHO	*d*/1	6,88	*d*/1	6,96			*s*/1	9,68	*t*/3	1,31	*q*/2	4,32			J_{3-4} = 4,1
1b	COSEt	H	H	CHO	*s*/2	6,98	*s*/2	6,98			*s*/1	9,71	*t*/3	1,27	*q*/2	3,07			
*2a	CO_2Et	H	CHO	H	*d*/1	7,14			*d*/1	7,80	*s*/1	9,72	*t*/3	1,28	*q*/2	4,28			J_{3-5} = 1,5
2b	COSEt	H	CHO	H	*d*/1	7,27			*d*/1	7,88	*s*/1	9,75	*t*/3	1,25	*q*/2	3,03			J_{3-5} = 1,5
*3	CO_2Et	CHO	H	H			*d*/1	6,61	2*d*/1	7,07	*d*/1	10,32	*t*/3	1,34	*q*/2	4,37			J_{4-5} = 2,7
4	CO_2Et	NO_2	H	CHO			*s*/1	7,60			*s*/1	9,65	*t*/3	1,32	*q*/2	4,40			
5	CO_2Et	H	NO_2	CHO	*s*/1	7,33					*s*/1	10,13	*t*/3	1,32	*q*/2	4,33			
6	CO_2Et	H	H	NO_2	*d*/1	6,87	*d*/1	7,14					*t*/3	1,32	*q*/2	4,33			J_{3-4} = 4,2
7	CO_2H	NO_2	H	CHO			*s*/1	7,61			*s*/1	9,74							
8	CO_2H	H	NO_2	CHO	*s*/1	7,32					*s*/1	10,17							
9	CO_2H	H	H	NO_2	*d*/1	6,84	*d*/1	7,13											J_{3-4} = 4,1
12	CO_2Et	H	NO_2	H	*d*/1	7,25			*d*/1	8,04			*t*/3	1,30	*q*/2	4,32			J_{3-5} = 1,8
13	CO_2Et	NO_2	CHO	H					*s*/1	7,87	*s*/1	9,77	*t*/3	1,28	*q*/2	4,34			
14	CO_2Et	H	$CH(OCOCH_3)_2$	NO_2	*s*/1	7,04							*t*/3	1,32	*q*/2	4,34	*s*/1 *s*/6	7,97 2,13	
15	CO_2Et	H	CHO	NO_2	*s*/1	7,11					*s*/1	10,25	*t*/3	1,31	*q*/2	4,31			
*16	CO_2H	H	NO_2	H	*d*/1	6,99			*d*/1	7,81									J_{3-5} = 1,6
17	CO_2H	NO_2	CHO	H					*s*/1	7,83	*s*/1	9,77							
18	CO_2H	H	CHO	NO_2	*s*/1	7,10					*s*/1	10,24							
25	NO_2	CO_2H	H	H			*d*/1	6,53	*d*/1	7,13									J_{4-5} = 2,6

Comme le montrent et la *figure 2* et le tableau V, les protons pyrroliques de dérivés disubstitués sont couplés et la valeur de la constante de couplage est celle attendue. Pour l'ester aldéhyde-2,3, 3, le proton aldéhydique est normalement couplé avec H_5. Les signaux des protons pyrroliques des produits 1a, 1b, 2b, 6 et 12 ont été attribués en nous référant aux incréments apportés par les groupes nitro et formyle (voir tableau IV) et à ceux des groupes carboxylate et thiocarboxylate d'éthyle indiqués ci-dessous (et déterminés à partir des spectres des pyrrole(thio)carboxylates-2 d'éthyle, spectres relevés dans le DMSO-d_6 additionné de pipéridine) :

Groupe	Position	$\Delta\delta_{H_\beta}$	$\Delta\delta_{H_{\beta'}}$	$\Delta\delta_{H_{\alpha'}}$
CO_2Et	α	+ 0,72	+ 0,10	+ 0,26
COSEt	α	+ 0,90	+ 0,17	+ 0,39

Comme dans le cas des nitroaldéhydes pyrroliques, l'attribution des signaux pour les esters éthyliques 6 et 12 diffère de celle de MORGAN *et al.* (12) (relative aux esters méthyliques correspondants).

D'autre part, nous avons indiqué précédemment que les résultats analytiques des nitroformylacides 8 et 18 conduisaient à leur attribuer une structure d'hydrate. *A priori*, les composés pouvaient être des hydrates d'aldéhydes : la spectroscopie RMN permet (par référence aux caractéristiques observées pour l'hydrate du pyridinecarbaldéhyde-4) d'éliminer cette hypothèse. On note en effet un singulet d'intensité 1 dans la zone des glissements chimiques des protons aldéhydiques : l'eau des composés 8 et 18 est donc de l'eau de cristallisation (le spectre de l'acide 18, recristallisé dans le dioxanne-1,4, montre d'ailleurs un singulet d'intensité 8 à 3,58 ppm).

PARTIE EXPERIMENTALE

1°) SYNTHESES

a) Matières premières.

Pyrrolecarbaldéhyde-2, 23.

Ce composé est obtenu par formylation du pyrrole par le diméthylformamide, en présence d'oxychlorure de phosphore (16) avec un rendement de 79%.

Pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle.

Nous avons obtenu ce composé par deux méthodes :

1 - au début de nos travaux (17), nous avons opéré selon SIGNAIGO *et al.* (18) en modifiant les conditions opératoires préconisées par les auteurs et avons préparé cet ester comme suit :

A une solution de bromure d'éthylmagnésium (36 g de magnésium et 170 g de bromure d'éthyle) dans 400 cm^3 d'éther anhydre on ajoute, goutte à goutte, au reflux de l'éther et sous agitation, une solution de 67 g (1 mole) de pyrrole dans 100 cm^3 d'éther anhydre. L'addition terminée, le mélange est porté 2 h à reflux, puis refroidi à -70° C et, à cette température, on introduit lentement une solution de 108,5 g (1 mole) de chloroformiate d'éthyle dans 100 cm^3 d'éther anhydre. L'addition terminée, l'agitation est maintenue pendant 1 h à -70°C. On laisse ensuite la température revenir à 0°C ; on verse sur un mélange glace-eau et acidifie par l'acide sulfurique. La phase éthérée est décantée et la phase aqueuse extraite par trois fois 200 cm^3 d'éther. Les phases éthérées sont réunies, neutralisées par le carbonate disodique et lavées à l'eau. Par distillation, on recueille 60 g (Rdt = 43%) de pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle, $Eb_{0,2}$ = 74-80°C. Litt. (18) Eb_7 = 100-110°C.

2 - ultérieurement nous avons également mis en oeuvre la méthode de BAILEY *et al.* (19) sans modification et obtenu le produit recherché avec un rendement de 72%.

Formyl-3, 4 et 5 pyrrolecarboxylates-2 d'éthyle.

Ces produits ont été obtenus par formylation du composé précédent ; deux méthodes conduisent aux deux derniers formylesters :

1°) action du diméthylformamide (voie A) ((20), (2), (16)).

A partir de 69,5 g (0,5 mole) de pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle et en opérant selon DAVIES *et al.* (20), on obtient finalement un mélange qui est chromatographié sur colonne d'acide silicique. L'élution par le mélange chloroforme-acétone (9/1) permet d'isoler (après recristallisation dans le benzène) :

- 53 g de formyl-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle 1a. F = 75°C. Litt. (20) F = 75°C.

- 350 mg de formyl-3 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle 3. F = 116°C.

Analyse $C_8H_9NO_3$: Calc. % :	C 57,48	H 5,43	N 8,38	O 28,71
Tr. :	57,3	5,3	8,3	28,6

- 22 g de formyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle 2a. F = 105°C. Litt. (20) F = 106-107°C.

2°) action de l'oxyde de dichlorométhyle et de méthyle (voie B).

Sous courant d'azote et à 0°C, une solution de 22,4 g de pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle dans 250 cm^3 de chlorure de méthylène est additionnée de 30 cm^3 de nitrométhane dans 250 cm^3 de chlorure de méthylène. On introduit ensuite 50 g de chlorure d'aluminium, puis, goutte à goutte, une solution de 25 g d'oxyde de dichlorométhyle et de méthyle dans 250 cm^3 de chlorure de méthylène. Après addition, l'agitation est maintenue durant 90 mn à 0°C et on verse sur un mélange glace-eau. La phase organique est isolée, la phase aqueuse extraite deux fois au chloroforme. Les phases organiques sont réunies, neutralisées par une solution de carbonate disodique, puis lavées à l'eau et séchées sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés et on recueille une fraction qui distille

entre 140 et 160°C sous 2 torr. Cette fraction est chromatographiée sur acide silicique (éluant : chloroforme-acétone (9/1)).

On obtient, après recristallisation dans le benzène, 450 mg de formylester 1a et 22 g de l'isomère 2a.

Pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle.

Nous avons obtenu ce composé par la méthode indiquée par LOADER *et al.* (3), mais en opérant mole à mole et dans les mêmes conditions de température que pour la préparation du pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle :

Au départ de 0,8 mole de pyrrole et de 0,8 mole de chlorothioformiate d'éthyle, on isole 8 g de thiocarbamate d'éthyle (F = 109°C), et 58 g de pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle. Eb_{13} = 139-143°C. F (après recristallisation dans le pentane) = 29°C. Litt. (3) Eb_{14} = 140-143°C, F = 29-29,5°C.

Formyl-4 et 5 pyrrolethiocarboxylates-2 d'éthyle.

Ces deux formylthioesters ont été obtenus par l'une et l'autre des méthodes signalées pour la préparation des formylesters précédents.

1°) action du diméthylformamide (voie A).

Au départ de 46,5 g (0,3 mole) de pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle, de 24 g de diméthylformamide et de 51 g d'oxychlorure de phosphore, on obtient finalement une huile noirâtre qui est chromatographiée sur acide silicique (éluant : chloroforme-acétone (9/1)). On recueille :

- 38 g de formyl-5 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle, 1b, qui, après recristallisation dans l'hexane, fond à 70°C.

Analyse $C_8H_9NO_2S$:						
Calc. % :	C 52,44	H 4,95	N 7,64	O 17,47	S 17,50
Tr. :	52,5	4,9	7,8	17,5	17,4

- 14,5 g de formyl-4 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle, 2b, qui, après recristallisation dans le tétrachlorure de carbone, fond à 111°C. Litt. (3) F = 111-112°C.

2°) *action de l'oxyde de dichlorométhyle et de méthyle (voie B).*

25 g de pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle sont traités selon LOADER *et al.* (3) et on isole un résidu noirâtre qui est chromatographié sur colonne d'acide silicique (éluant : chloroforme-acétone (9/1)) : les premières fractions fournissent 1,6 g de formylthioester 1b et les dernières 26,5 g d'isomère 2b.

Pyrrolecarbaldéhyde-3, 24.

Nous avons obtenu ce composé selon la méthode indiquée par LOADER *et al.* (3) :

Une suspension de 40 g de nickel de Raney dans 800 cm^3 d'acétone est agitée 15 mn puis additionnée de 5 g de formyl-4 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle. Le mélange est porté à reflux durant 5 h ; à température ambiante les phases solides sont éliminées par filtration. Le filtrat est évaporé et le résidu solide recueilli est chromatographié sur acide silicique (éluant : chlorure de méthylène-acétone (5/1)). On obtient :

- 1,1 g du formylester de départ.

- puis, après recristallisation dans un mélange tétrachlorure de carbone-éther (5/1), 1,2 g de pyrrolecarbaldéhyde-3, 24. F = 63°C (Litt. (3) : F = 63-63,5°C ;(2) : F = 64°C).

Oxime : F = 149°C.

Analyse $C_5H_6N_2O$: Calc. % : C 54,53 H 5,49 N 25,45

Tr. : 54,3 5,6 25,2

- enfin 0,5 g de pyrroledicarbaldéhyde-2,4. F = 152°C (recristallisation dans l'eau). Litt. (3) F = 151,5-152°C.

b) Nitroaldéhydes pyrroliques.

Nitro-4 et 5 pyrrolecarbaldéhydes-2.

Ces composés ont déjà été obtenus par nitration du pyrrolecarbaldéhyde-2

(1) ; nous avons repris la méthode signalée mais en modifiant légèrement les modalités expérimentales :

A une solution de 2,85 g (3/100 mole) de pyrrolecarbaldéhyde-2 dans 30 cm^3 d'anhydride acétique refroidis à -45°C, on ajoute, goutte à goutte et sous agitation, une solution de 4,7 g d'acide nitrique fumant dans 30 cm^3 d'anhydride acétique également à -45°C. L'addition terminée, on laisse revenir vers -10°C, et le mélange réactionnel est versé sur de la glace. Après une nuit à la glacière, il apparaît 0,35 g de nitro-5 pyrrolecarbaldéhyde-2, 21.

Les eaux acétiques sont extraites par 4 fois 100 cm^3 d'éther. La solution éthérée est neutralisée par l'hydrogénocarbonate de sodium, lavée à l'eau, séchée et l'éther est évaporé. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne d'acide silicique (éluant : chloroforme-acétone (9/1)). Après évaporation des solvants et recristallisation dans le benzène, on recueille 1,1 g de nitro-5 pyrrolecarbaldéhyde-2, 21 (F = 185°C) et 1,4 g de nitro-4 pyrrolecarbaldéhyde-2, 10 (F = 142°C).

Nitro-3 et 4 pyrrolecarbaldéhydes-2.

Le nitro-4 pyrrolecarbaldéhyde-2 a été également préparé au départ de l'aldéhyde ester 1a ; la réaction permet parallèlement l'accès au nitro-3 pyrrolecarbaldéhyde-2, 11. La synthèse de ces deux isomères s'effectue en trois étapes :

1 - nitration du formyl-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle.

Une solution de 8,35 g (5/100 mole) de formyl-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle dans 30 cm^3 d'anhydride acétique refroidis à -40°C, est additionnée de 7,8 g d'acide nitrique fumant dans 40 cm^3 d'anhydride acétique à -40°C. L'addition terminée, on laisse la température revenir vers -10°C, et le mélange réactionnel est versé sur de la glace. On traite comme précédemment et le résidu obtenu est élué sur colonne d'acide silicique par le mélange chloroforme-acétone (9/1). Les fractions qui correspondent à des mélanges sont chromatographiées à nouveau sur acide silicique en utilisant le chlorure de méthylène comme éluant. Après évaporation des solvants on isole finalement :

- 1,6 g de *nitro-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle*, 6, qui, à notre

connaissance, n'a pas été signalé. F = 146°C (après recristallisation dans l'éther).

Analyse $C_7H_8N_2O_4$:	Calc. % :	C 45,65	H 4,38	N 15,22	O 34,75
	Tr. :	45,8	4,3	15,2	34,9

- 1,9 g de *nitro-4 formyl-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle*, 5. F = 159°C (après recristallisation dans le benzène).

Analyse $C_8H_8N_2O_5$:	Calc. % :	C 45,28	H 3,80	N 13,21	O 37,71
	Tr. :	45,4	3,9	13,1	38,0

- 1,3 g de *nitro-3 formyl-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle*, 4, qui fond à 138°C (après recristallisation dans le benzène).

Analyse $C_8H_8N_2O_5$:	Calc. % :	C 45,28	H 3,80	N 13,21	O 37,71
	Tr. :	45,5	3,7	13,3	37,7

2 - *hydrolyse des esters*, 4, 5 et 6.

Acide nitro-3 formyl-5 pyrrolecarboxylique-2, 7.

Un mélange de 1,27 g (6/1000 mole) de l'ester 4 et de 1,4 g de potasse dans 15 cm^3 d'eau est porté à reflux 2 h. A température ambiante, on acidifie par l'acide chlorhydrique 10 *N* ; par refroidissement apparaissent des aiguilles jaunes qui sont essorées et lavées à l'eau glacée. La phase aqueuse est extraite par trois fois 20 cm^3 d'éther. Par évaporation, l'éther abandonne des cristaux et on recueille finalement, après recristallisation dans l'eau, 0,77 g de nitroformylacide 7, F = 201°C.

Analyse $C_6H_4N_2O_5$:	Calc. % :	C 39,13	H 2,19	N 15,22	O 43,45
	Tr. :	39,1	2,2	15,0	43,8

Acide nitro-4 formyl-5 pyrrolecarboxylique-2, 8.

A partir de 1,27 g de nitroformylester 5 et par la méthode précédemment décrite, on obtient, après recristallisation dans l'eau, 0,76 g d'acide 8 qui

cristallise avec une molécule d'eau. F = 212°C.

Analyse $C_6H_4N_2O_5$, H_2O :	Calc. % :	C 35,65	H 2,99	N 13,86	O 47,50
	Tr. :	35,8	3,0	14,0	47,3

Acide nitro-5 pyrrolecarboxylique-2, 9.

L'hydrolyse alcaline du nitro-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle, 6, conduit, avec un rendement de 95%, à l'acide nitro-5 pyrrolecarboxylique-2, 9. F = 161°C. Litt. [(8), (9)] : F = 161°C ; (1) : F = 160-162°C.

3 - décarboxylation des nitroformylacides 7 et 8.

Nitro-4 pyrrolecarbaldéhyde-2, 10.

Sous atmosphère d'azote, 1,29 g de nitroformylacide 7, 250 mg de poudre de cuivre et 5 cm^3 de quinoléine sont portés instantanément à 150°C et on chauffe progressivement. La décarboxylation débute vers 170°C et la température est alors maintenue entre 170 et 180°C pendant 30 mn. Le mélange est refroidi rapidement, versé sur de l'eau glacée, acidifié par l'acide chlorhydrique 5 *N* et extrait par quatre fois 50 cm^3 d'éther. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée et l'éther est évaporé. Après recristallisation dans le benzène, on recueille 570 mg de cristaux fondant à 142°C. Le produit ainsi isolé est identique (mêmes spectres IR et RMN) au nitroaldéhyde F = 142°C obtenu par nitration du pyrrolecarbaldéhyde-2.

Nitro-3 pyrrolecarbaldéhyde-2, 11.

La méthode précédente appliquée à l'isomère 8 permet de recueillir, à partir de 0,725 g d'acide, 60 mg d'aldéhyde nitré 11. F = 153°C (après recristallisation dans le benzène).

Analyse $C_5H_4N_2O_3$:	Calc. % :	C 42,86	H 2,88	N 20,00	O 34,26
	Tr. :	42,7	2,9	19,9	34,0

Nitro-2, 4 et 5 pyrrolecarbaldéhydes-3.

Selon la méthode utilisée pour la nitration de l'aldéhyde-α pyrrolique, et au départ de 3/100 mole de pyrrolecarbaldéhyde-3, on isole finalement un solide qui est chromatographié sur acide silicique (éluant : chlorure de méthylène-acétone (5/1)) et on obtient :

- 40 mg de nitro-2 pyrrolecarbaldéhyde-3, 20. F = 170°C.

Analyse $C_5H_4N_2O_3$:	Calc. % :	C 42,86	H 2,88	N 20,00	O 34,26
	Tr. :	43,0	2,9	19,9	34,0

- 2,1 g de nitro-5 pyrrolecarbaldéhyde-3, 22. F = 159°C.

Analyse $C_5H_4N_2O_3$:	Calc. % :	C 42,86	H 2,88	N 20,00	O 34,26
	Tr. :	43,1	2,9	19,9	34,2

- 60 mg de nitro-4 pyrrolecarbaldéhyde-3, 19. F = 189°C.

Analyse $C_5H_4N_2O_3$:	Calc. % :	C 42,86	H 2,88	N 20,00	O 34,26
	Tr. :	43,0	3,0	20,1	34,0

Les nitroaldéhydes 19 et 20 ont été également obtenus à partir de l'aldéhyde ester 2a. La méthode employée est calquée sur celle qui a été décrite pour la préparation des isomères 10 et 11 :

1 - nitration du formyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle.

Elle a été conduite au départ de 66,8 g (4/10 mole) de formyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle, dans 200 cm^3 d'anhydride acétique refroidis à -40°C, et 62,4 g d'acide nitrique fumant dans 250 cm^3 d'anhydride acétique à -40°C. On laisse la température revenir entre 0 et -10°C, puis le mélange réactionnel est versé sur 600 g de glace. On abandonne 24 h à la glacière : un solide jaune se dépose. Le précipité, essoré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité, séché et enfin recristallisé dans le benzène, fournit 37,2 g du diacétate du nitro-5 formyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle, 14, F = 154°C.

Analyse $C_{12}H_{14}N_2O_8$: Calc. % : C 45,86 H 4,49 N 8,91 O 40,73
Tr. : 45,9 4,5 8,8 40,8

Les eaux acétiques sont traitées ensuite selon les modalités opératoires indiquées pour la nitration du pyrrolecarbaldéhyde-2. L'huile orangée obtenue est chromatographiée sur colonne d'alumine (éluant : benzène-acétate d'éthyle (1/1)) et on isole, après recristallisation dans le benzène :

- 1,3 g de *nitro-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle*, 12, F = 174°C. Litt.(8) F = 174°C.

- 2,4 g de *nitro-3 formyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle*, 13, F = 113-114°C.

Analyse $C_8H_8N_2O_5$: Calc. % : C 45,28 H 3,80 N 13,21 O 37,71
Tr. : 45,4 3,7 13,3 37,5

Nitro-5 formyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle, 15.

On chauffe 1 h à reflux un mélange de 31,4 g (1/10 mole) de diacétate, 14, 180 cm^3 d'éthanol absolu et 18 cm^3 d'acide sulfurique concentré. Le mélange est versé sur 600 g d'eau glacée. L'huile qui apparaît se prend en masse par agitation et le solide obtenu est recristallisé dans le benzène. On isole ainsi 18,4 g de nitroformylester, 15, F = 131°C.

Analyse $C_8H_8N_2O_5$: Calc. % : C 45,28 H 3,80 N 13,21 O 37,71
Tr. : 45,1 3,7 13,4 37,6

2 - *hydrolyse des esters* 12, 13 et 15.

Acide nitro-3 formyl-4 pyrrolecarboxylique-2, 17.

1,06 g (5/1000 mole) d'ester 13 sont hydrolysés et donnent, après recristallisation dans l'eau, 640 mg d'aiguilles jaunes de nitroformylacide 17, F = 253°C.

Analyse $C_6H_4N_2O_5$: Calc. % : C 39,13 H 2,19 N 15,22 O 43,45
Tr. : 39,4 2,3 15,5 43,5

Acide nitro-5 formyl-4 pyrrolecarboxylique-2, 18.

Selon le même mode opératoire et à partir de 8,48 g (4/100 mole) d'ester 15, on isole :

- après recristallisation dans l'eau, 4,2 g d'acide 18 qui cristallise avec une molécule d'eau et fond à 251°C.

Analyse $C_6H_4N_2O_5$, H_2O : Calc. % : C 35,65 N 13,86 O 47,50
Tr. : 35,6 14,1 47,8

- après recristallisation dans le dioxanne-1,4, 5,5 g du même acide 18 qui cristallise avec une molécule de dioxanne. F = 251°C.

Analyse $C_6H_4N_2O_5$, $C_4H_8O_2$: Calc. % : C 44,12 H 4,45 N 10,29 O 41,14
Tr. : 44,0 4,5 10,4 41,4

Acide nitro-4 pyrrolecarboxylique-2, 16.

L'hydrolyse alcaline de l'ester 12 fournit l'acide correspondant, 16. F = 218°C. Litt. [(1), (8)] F = 217-219°C.

3 - décarboxylation des nitroformylacides 17 et 18.

Nitro-4 pyrrolecarbaldéhyde-3, 19.

Au départ de 615 mg (1/300 mole) d'acide 17 et selon les modalités décrites précédemment, on obtient finalement, après recristallisation dans un mélange éthanol-eau (1/3), 240 mg de cristaux fondant à 189°C.

Nitro-2 pyrrolecarbaldéhyde-3, 20.

Sous courant d'azote, 5,44 g (2/100 mole) d'acide 18 cristallisant avec une molécule de dioxanne, 2,5 g de poudre de cuivre et 50 cm^3 de quinoléine sont portés instantanément à 170°C. La décarboxylation est lente et irrégulière et le

mélange est maintenu à reflux pendant 7 h. Après extraction par l'éther et évaporation du solvant, le résidu est élué sur colonne d'acide silicique (éluant : chloroforme-acétone (9/1)). On recueille ainsi 390 mg de cristaux jaunes fondant à 170°C (après recristallisation dans le benzène) ; le rendement est légèrement inférieur lorsqu'on utilise l'acide qui cristallise avec une molécule d'eau.

Les produits obtenus dans les deux préparations précédentes sont identiques (mêmes spectres IR et RMN) à deux des nitroaldéhydes qui se forment lors de la nitration du pyrrolecarbaldéhyde-3.

c) Démonstration de la structure de l'aldéhyde nitré 20.

Acide nitro-2 pyrrolecarboxylique-3, 25.

Ce composé a été obtenu par oxydation permanganique de l'aldéhyde nitré 20. Rdt = 50%. F = 208°C.

Analyse $C_5H_4N_2O_4$:	Calc. % :	C 38,47	H 2,58	N 17,95	O 41,00
	Tr. :	38,5	2,7	18,0	40,9

Décarboxylation du nitroacide 25.

Par décarboxylation, l'acide précédent conduit, avec un rendement de 45%, au *nitro-2 pyrrole*. F = 54°C. Litt. (1) F = 54-55°C.

2°) SPECTROSCOPIE RMN.

Les spectres ont été obtenus à l'aide d'un appareil JEOL C 60 HL. Les mesures ont été effectuées sur des échantillons de 30 mg dissous dans 0,4 cm^3 de diméthylsulfoxyde hexadeutérié contenant du tétraméthylsilane comme référence interne.

BIBLIOGRAPHIE

(1) P. FOURNARI et J. TIROUFLET, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 484.

(2) M.K.A. KHAN, K.J. MORGAN et D.P. MORREY, *Tetrahedron*, 1966, 22, 2095.

(3) C.E. LOADER et H.J. ANDERSON, *Tetrahedron*, 1969, 25, 3879.

(4) H. PLIENINGER, R. EL-BERINS et R. HIRSCH, *Synthesis*, 1973, p. 422.

(5) D. DE LA MARE et J.H. RIDD, *Aromatic substitution*, Butterworths, London, 1959, p. 212.

(6) K. SCHOFIELD, *Hetero-aromatic nitrogen compounds. Pyrroles et pyridines*, Butterworths, London, 1967, p. 80.

(7) P. FOURNARI et J.P. CHANE, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 479.

(8) W.J. HALE et W. HOYT, *J. amer. chem. Soc.*, 1915, 37, 2538.

(9) I.J. RINKES, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1934, 53, 1167.

(10) S. GRONOWITZ, A.-B. HÖRNFELDT, B. GESTBLOM et R.A. HOFFMAN, *Ark. Kemi*, 1961, 18, 133.

(11) R.J. MOTEKAITIS, D.H. HEINERT et A.E. MARTELL, *J. org. Chem.*, 1970, 35, 2504.

(12) K.J. MORGAN et D.P. MORREY, *Tetrahedron*, 1971, 27, 245.

(13) K.J. MORGAN et D.P. MORREY, *Tetrahedron*, 1966, 22, 57.

(14) R.J. ABRAHAM et H.J. BERNSTEIN, *Canad. J. Chem.*, 1961, 39, 905.

(15) P.E. SONNET, *J. Heterocyclic Chem.*, 1970, 7, 1101.

(16) *Organic syntheses*, John Wiley and Sons, 1956, 36, 74.

(17) P. FOURNARI, M. FARNIER et C. FOURNIER, *Bull. Soc. chim.*, 1972, p. 283.

(18) F.K. SIGNAIGO et H. ADKINS, *J. amer. chem. Soc.*, 1936, 58, 1122.

(19) *Organic syntheses*, John Wiley and Sons, 1971, 51, 100.

(20) W.A.M. DAVIES, A.R. PINDER et I.G. MORRIS, *Tetrahedron*, 1962, 18, 405.

Iodoaldéhydes pyrroliques

Au début de nos recherches (1), aucun représentant de cette série de dérivés pyrroliques n'était connu et diverses voies paraissaient offertes pour accéder à ces composés :

- iodation des esters ou thioesters aldéhydes précédemment synthétisés, puis élimination du groupe ester ou thioester,

- iodation des aldéhydes, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un organométallique,

- introduction d'un groupe formyle au départ d'un dérivé iodé.

Ces différentes méthodes ont été utilisées et nous indiquerons successivement les résultats obtenus lorsque chacune d'elles est mise en oeuvre.

I - SYNTHESES.

1) Iodation des esters ou thioesters aldéhydes.

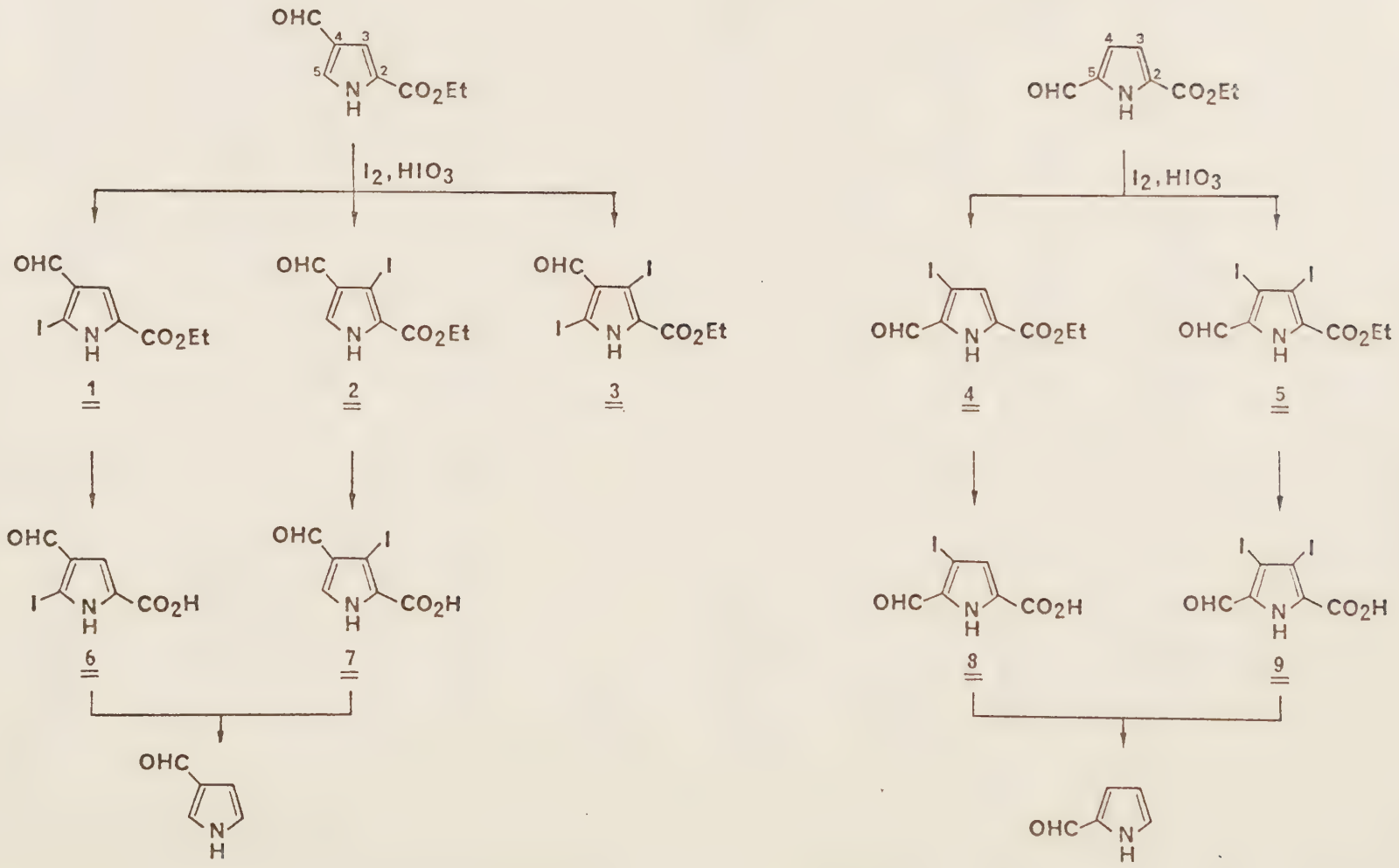
L'étude précédente nous avait montré que l'utilisation des esters aldéhydes permettait l'accès - avec des rendements généralement acceptables - aux divers nitroaldéhydes. *A priori* l'iodation de ces esters (ou des thioesters correspondants) devait pouvoir conduire aux iodoaldéhydes et, de plus, cette voie paraissait particulièrement favorable à l'établissement des structures des produits obtenus.

Le tableau I (page 32) résume les diverses transformations réalisées au départ des esters aldéhydes.

Ainsi que l'indique ce tableau, l'iodation du formyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle - iodation réalisée par l'iode et l'acide iodique (avec 25%

TABLEAU I

Iodation des formyl-4 et 5 pyrrolecarboxylates-2 d'éthyle



d'excès de réactifs par rapport aux quantités stoechiométriques nécessaires à une monoiodation) - conduit simultanément aux deux dérivés monoiodés 1 et 2 et au dérivé diiodé 3, dans les proportions relatives suivantes : 63, 34 et 3% (rendement global * : 67%), l'analyse du mélange réactionnel étant effectuée par chromatographie.

Avec le formyl-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle, il ne se forme qu'un seul dérivé monoiodé 4, mais le dérivé diiodé 5 - qui apparaît également - est, dans ce cas, assez abondant (proportions relatives des produits obtenus : 86 et 14%, rendement global : 95%).

En milieu alcalin, les dérivés 1, 2, 4 et 5 s'hydrolysent aisément (rendement : 80 à 85%) pour conduire aux iodo aldéhydes acides correspondants 6, 7, 8 et 9 ; mais toute tentative de décarboxylation ne donne partiquement naissance qu'aux seuls aldéhydes β et α pyrroliques : la décarboxylation se traduit donc également par l'élimination de l'iode et cette voie se révèle inefficace pour l'accès aux aldéhydes iodés.

Cependant les résultats observés pouvaient, *a priori*, provenir du fait que les iodoaldéhydes - éventuellement formés - étaient instables à la température à laquelle était effectuée la réaction. Aussi avons-nous tenté de réaliser la décarboxylation à une température moins élevée en utilisant le sel de potassium des acides 6 à 9 : le produit de départ reste inaltéré.

Nous avons alors essayé d'obtenir les produits recherchés au départ d'iodo thioesters aldéhydes, l'élimination du groupe thioester pouvant être réalisée par réduction catalytique à faible température, sans que cette réduction intéresse le groupe aldéhyde (2). La suite des transformations réalisées est schématisée sur le tableau II (page 34).

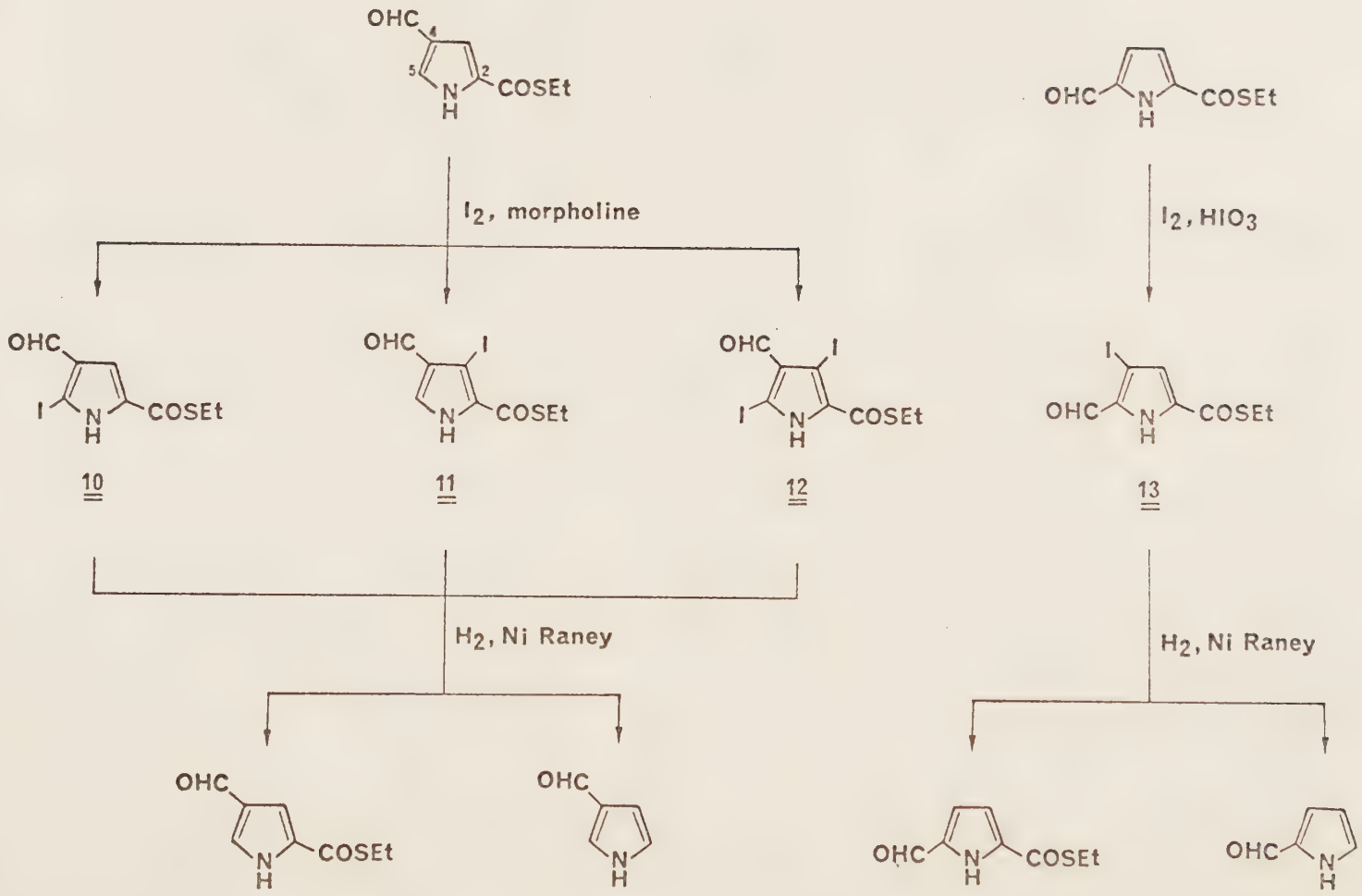
Ainsi qu'il apparaît sur ce tableau, le formyl-5 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle traité par le mélange iode-acide iodique conduit au seul dérivé iodé 13 analogue de l'iodo aldéhyde ester 4 (rendement : 33%). Dans les mêmes conditions, le thioester formylé en 4 ne réagit pas. Nous avons pu cependant en préparer les dérivés mono et diiodés 10, 11 et 12 (analogues respectifs des iodo aldéhydes esters 1, 2 et 3) en opérant en présence de

---

* Les rendements indiqués sont calculés par rapport à la quantité de dérivé pyrrolique qui a réagi.

TABLEAU II

Iodation des formyl-4 et 5 pyrrolethiocarboxylates-2 d'éthyle



morpholine (proportions relatives : 62, 26 et 12% ; rendement général : 40%).

La réduction des composés 10 à 13 a été tentée par l'hydrogène en présence de nickel de Raney, mais quelles qu'aient été les modalités opératoires utilisées (variation de la nature du solvant, de la température, de la durée de réaction, des quantités de catalyseur), nous n'avons obtenu que les thioesters aldéhydes et les aldéhydes pyrroliques correspondants : la réduction de l'iode précède donc celle du groupe thioester.

Les échecs rencontrés au cours des essais précédents nous ont alors incité à envisager la synthèse des iodoaldéhydes à partir des aldéhydes pyrroliques eux-mêmes.

2) Iodation des aldéhydes.

En série thiophénique par exemple, l'action de l'iode sur les aldéhydes ou leur acétal permet l'accès à un certain nombre d'iodoaldéhydes (3). De plus, à partir d'un aldéhyde donné, il ne se forme généralement qu'un seul composé, le plus souvent différent de celui obtenu par iodation de l'acétal ou du dioxolanne correspondant.

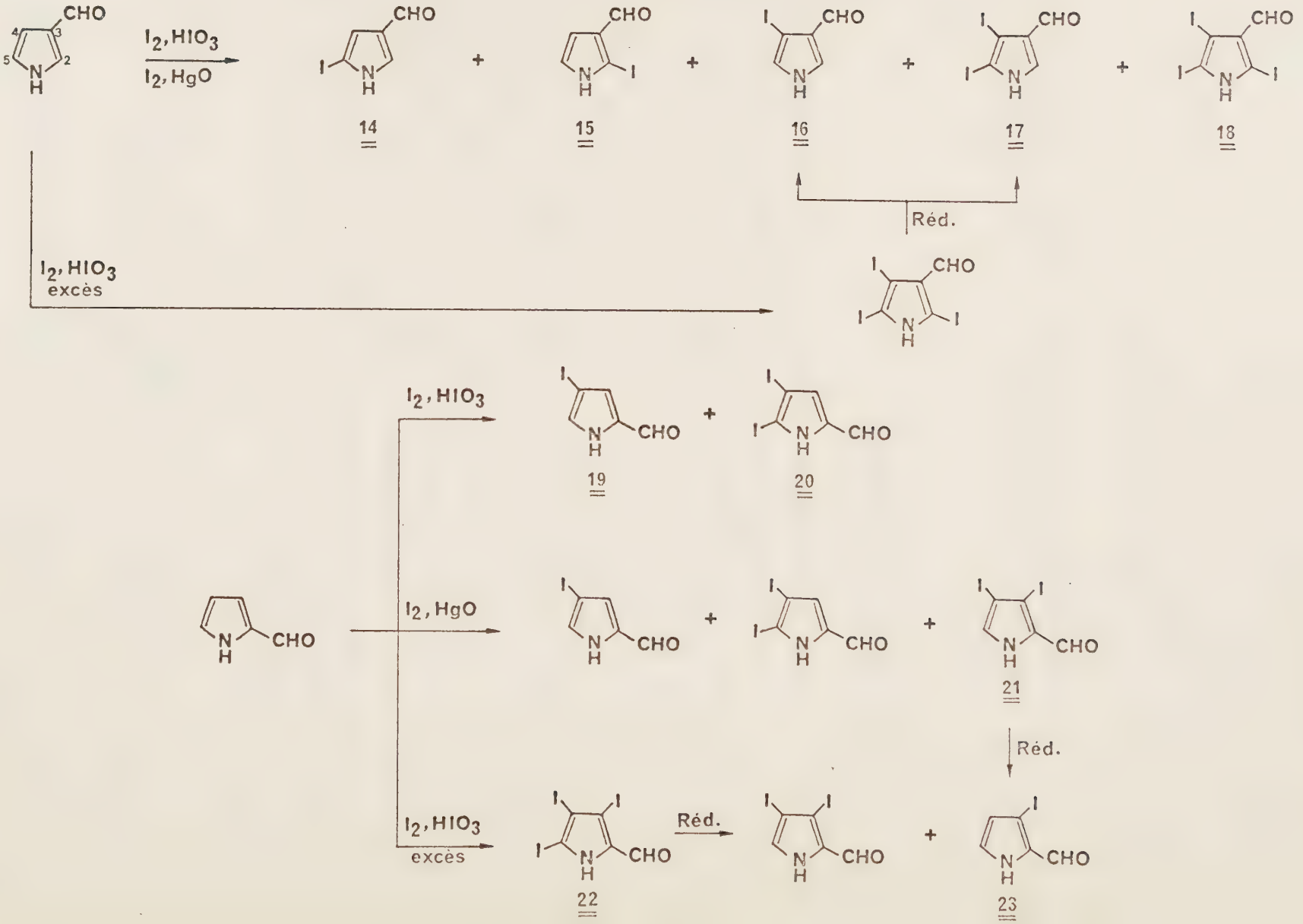
Mais, en série pyrrolique, les diverses tentatives effectuées tant par nous-mêmes que par d'autres auteurs (4) pour bloquer le groupe formyle des aldéhydes-2 ou 3 à l'état d'acétal ou de dioxolanne se sont soldées par des échecs. Seul le dioxolanne du formyl-4 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle a pu être récemment synthétisé par ANDERSON *et al.*(4) : la réduction de ce thioester dioxolanne à l'aide du nickel de Raney permet l'accès au dioxolanne de l'aldéhyde-3 du pyrrole. Mais ces deux dioxolannes sont très instables : ils se décomposent aisément sous l'influence de la lumière ou lorsqu'ils sont en milieu acide, même faible. Aussi la possibilité de synthèse d'aldéhydes iodés par l'intermédiaire d'acétals ou de dioxolannes paraissait exclue.

Nous avons donc soumis à l'action de l'iode, selon différentes modalités, les deux aldéhydes et obtenu les résultats schématisés sur le tableau III (page 36).

Ainsi qu'il ressort de ce tableau , l'iodation de l'aldéhyde-3

TABLEAU III

Iodation des pyrrolecarbaldéhydes-2 et 3



a été effectuée selon trois méthodes :

- l'action du mélange iode-acide iodique (dans les mêmes conditions que celles indiquées pour l'iodation des esters ou des thioesters) se traduit par la formation simultanée des iodoaldéhydes 14, 15, 16, 17 et 18 (proportions relatives : 63, 4, 22, 6 et 5% ; rendement général : 25%) séparables par chromatographie ;

- avec l'iode en présence d'oxyde mercurique, on obtient les produits précédents à l'exclusion du monoiodo 15, mais les proportions relatives des divers dérivés iodés 14, 16, 17 et 18 qui apparaissent sont différentes, respectivement : 12, 53, 15 et 20% (rendement général : 16%) ;

- avec l'iode et l'acide iodique en excès (50% d'excès de réactifs par rapport aux quantités stoechiométriques nécessaires à une triiodation), il se forme exclusivement le dérivé triiodé (rendement : 60%) ; sa réduction, par le nickel de Raney, s'effectue en trois stades pour donner successivement le diiodo 17 (24%), le monoiodo 16 (19%) et l'aldéhyde-3 (57%) (rendement global : 52%).

Les mêmes méthodes appliquées à l'aldéhyde-2 conduisent également à des mélanges de mono et polyiodoaldéhydes :

- l'action de l'iode et de l'acide iodique n'a permis d'isoler finalement que les seuls dérivés 19 et 20 (proportions relatives : 87 et 13%, rendement global : 60%) ;

- en présence d'oxyde mercurique, l'iodation donne naissance aux produits 19 et 20 précédents et au diiodo 21 dans les proportions respectives suivantes : 82, 14 et 4%, le rendement global étant alors voisin de 40% ;

- enfin, et de même que dans le cas de l'aldéhyde-3, l'utilisation d'un excès des premiers réactifs permet d'accéder avec un bon rendement (55%) au dérivé triiodé 22 qui, par réduction, donne le diiodo 21 (33%), le monoiodo 23 (3%) et l'aldéhyde-2 (64%) (rendement général : 40%).

De façon générale, les résultats observés quant aux proportions relatives d'isomères mono et diiodés formés au cours d'une même réaction sont en assez bon accord avec les effets orientants de l'hétéroatome et du carbonyle.

Par ailleurs, il apparaît que la séquence de facilité décroissante

de réduction d'aldéhydes di ou triiodés est la suivante :

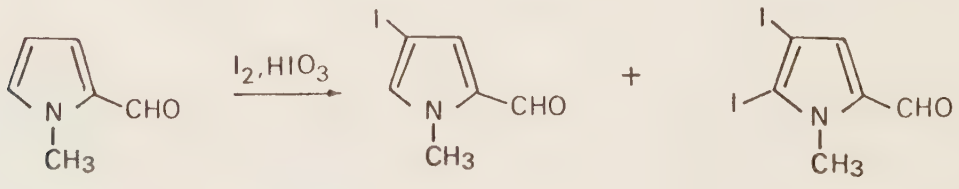
Position du groupe -CHO	Position des atomes d'iode	Ordre de réduction
2	3,4	4 > 3
2	3,4,5	5 > 4 > 3
3	2,4,5	2 > 5 > 4

Ces observations mettent en relief une plus grande mobilité de l'halogène en position α. De plus lorsque le cycle porte deux atomes d'iode en position β, c'est l'atome d'iode en "méta" du carbonyle qui se réduit le plus aisément : ce résultat est à l'opposé de celui qui est observé lors de la réduction électrochimique des monoiodoaldéhydes thiophéniques (5).

Une autre différence entre aldéhydes thiophéniques et pyrroliques apparaît à l'examen du tableau III : contrairement à ce qui est observé en série thiophénique, l'iodation des formylpyrroles n'est nullement sélective ce qui traduit une relative analogie de réactivité des sommets α et β pyrroliques.

Enfin - et curieusement - aucune des méthodes utilisées ne permet d'accéder au dérivé 2-5 qui est l'un des iodoaldéhydes le plus aisément obtenu en série thiophénique.

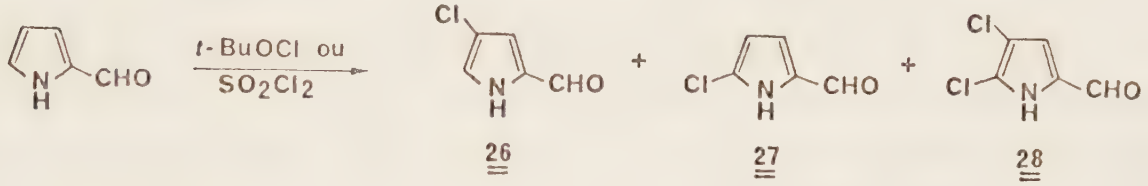
Nous avons cherché à préparer ce monoiodoaldéhyde par diverses voies. Nous avons tout d'abord pensé qu'en utilisant l'aldéhyde-2 d'un pyrrole N-substitué, il serait possible d'introduire électivement un atome d'iode en position 5 et nous avons mis en oeuvre le N-méthylpyrrolecarbaldéhyde-2 ; l'action de l'iode et de l'acide iodique se traduit par :



24 (85%) + 25 (15%)

Le comportement de cet aldéhyde est donc tout à fait analogue à celui du pyrrolecarbaldéhyde-2 et nous n'avons pas cherché à étudier celui de composés apparentés, tel le N-benzyl pyrrolecarbaldéhyde-2 pour lequel l'élimination du groupe benzyle apparaissait *a priori* relativement aisée.

Nous avons alors chercher à opérer de façon analogue à ce qui a été indiqué pour la synthèse de dérivés pyrroliques chlorés : il a été signalé en effet (6) qu'à partir d'un pyrrole porteur d'un carbonyle en position 2, il était possible de fixer un atome de chlore en 5 en utilisant soit le chlorure de sulfuryle, soit le *t*-butylhypochlorite. Aux fins de les étendre éventuellement à la série des dérivés iodés, nous avons initialement étudié ces deux méthodes de chloration ; on obtient chaque fois un mélange de deux dérivés monochlorés et d'un dérivé dichloré :



26 27 28

Les proportions relatives des produits 26, 27 et 28 sont les suivantes :

- avec SO_2Cl_2 : 30, 65 et 5% (rendement global : 80%),
- avec *t*-BuOCl : 43, 52 et 5% (rendement général : 75%).

Notons par ailleurs :

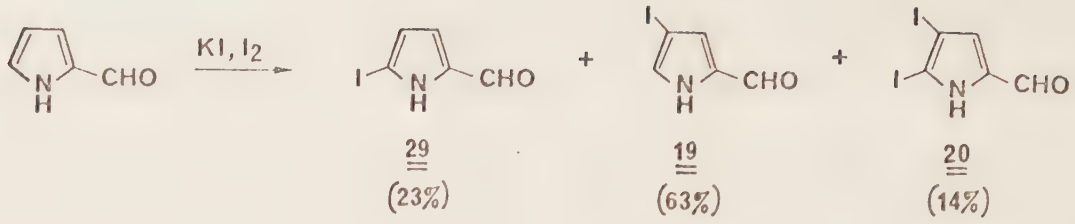
- d'une part que les caractéristiques physiques du chloro-5 pyrrolecarbaldéhyde-2 signalé par HODGE *et al.* (6) diffèrent assez nettement de celles que nous avons observées ;

- d'autre part que les dérivés 26 et 28 ont été obtenus récemment (7) par une voie différente de celle que nous indiquons.

Nous avons alors traité l'aldéhyde-2 par le *t*-butylhypoiodite et obtenu uniquement l'iodo-4 et le diiodo-4,5 pyrrolecarbaldéhydes-2.

Finalement nous avons synthétisé le produit recherché par une méthode signalée pour l'obtention de dérivés iodés hétérocycliques (8) et

schématisée ci-dessous :



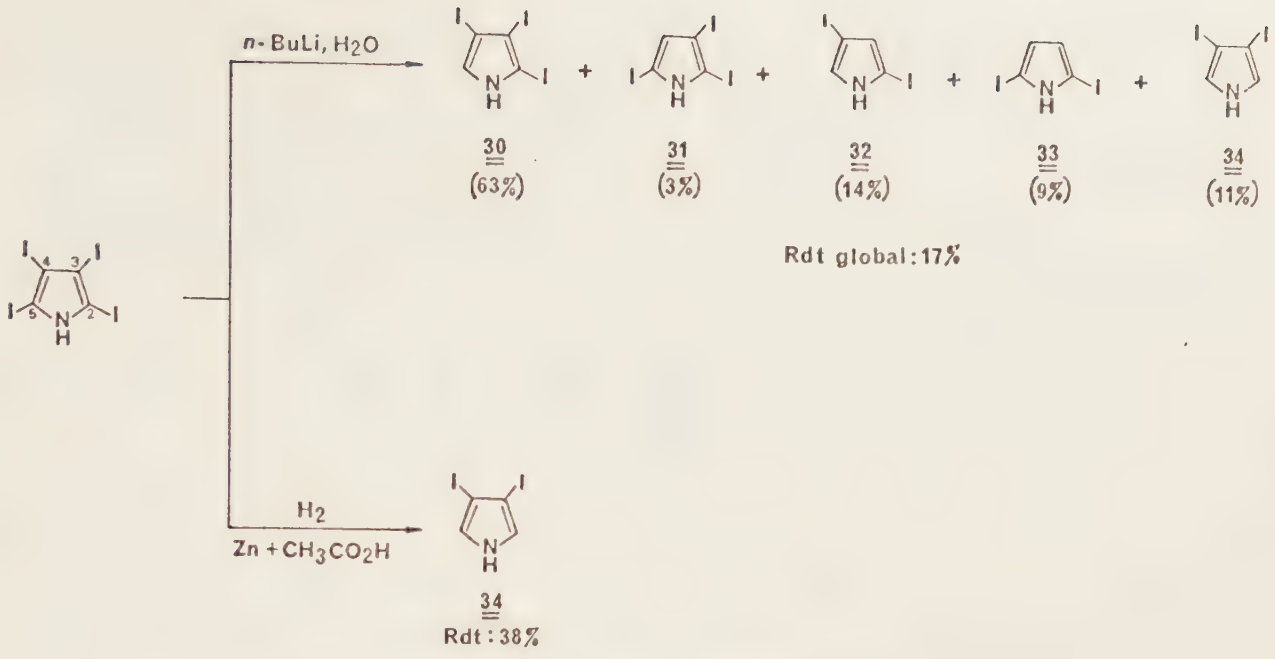
Le rendement global est assez satisfaisant (35%), mais la séparation chromatographique du monoiodo 29 et du diiodo 20 s'est avérée délicate.

Certains des monoiodoaldéhydes, et plus particulièrement les composés 15, 16 et 23, ne sont obtenus qu'avec de faibles rendements. Aussi avons-nous cherché à obtenir ces produits de façon plus satisfaisante en mettant en oeuvre d'autres voies d'accès et nous avons tout d'abord tenté la synthèse de dérivés iodés susceptibles, comme en série thiophénique, de conduire aux composés recherchés.

3) Introduction d'un groupe formyle au départ d'iodopyrroles.

A priori un aldéhyde iodé peut être obtenu soit par formylation d'un dérivé monoiodé, soit par remplacement d'un atome d'iode par un groupe formyle au départ d'un dérivé diiodé.

L'une et l'autre de ces voies nécessitaient de pouvoir disposer d'iodopyrroles. Or, si quelques halogénopyrroles avaient été signalés [(9), (10)], en ce qui concerne les iodopyrroles seul le tétraiodopyrrole avait été synthétisé (11), et nos essais antérieurs avaient montré que les liaisons carbone-iode semblaient particulièrement labiles. Il en résultait que pour accéder aux iodopyrroles - dans l'hypothèse où ces dérivés étaient stables - la voie la plus favorable paraissaît être une réduction sélective du tétraiodopyrrole. Nous avons réalisé cette réduction et par le *n*-butyllithium et par l'hydrogène généré par action du zinc sur l'acide acétique. Les résultats obtenus sont schématisés page suivante :



Au cours de ces réductions, il apparaît une assez grande variété de dérivés iodés : la réduction du tétraiodopyrrole se différencie donc très nettement de celle de son isostère thiophénique (qui conduit sélectivement et successivement au triiodo-2,3,4, au diiodo-3,4 et à l'iodo-3 thiophènes (12)).

Les divers résultats observés lors de la réduction du tétraiodopyrrole paraissent tenir aux particularités suivantes :

- dans l'action du *n*-butyllithium, l'atome métallique qui initialement se fixe vraisemblablement sur l'azote, migre ensuite et l'échange métal-halogène peut alors intéresser tant un carbone α qu'un carbone β ;

- à l'opposé, lors de la réduction par le zinc et l'acide acétique, un atome d'iode en α est réduit très préférentiellement (il faut toutefois noter qu'il se forme en très petites quantités d'autres dérivés tel le triiodo-2,3,4) ;

- bien que, par comparaison à la série thiophénique, il y ait une analogie certaine de réactivité des sommets α et β, les proportions des dérivés iodés obtenus au cours des deux réductions précédentes montrent cependant qu'un atome d'iode est plus réactif en α qu'en β.

La réduction du tétraiodopyrrole permet donc d'obtenir avec un assez bon rendement le diiodo-3,4 pyrrole relativement stable. Mais le

diiodo-2,3 susceptible de conduire à l'un ou à l'autre - voire à l'un et à l'autre - des iodoaldéhydes 15 et 23 n'apparaît pas au cours de cette réduction et nous avons cherché une autre méthode de synthèse de ce dérivé diiodé.

Nous avons tout d'abord pensé pouvoir obtenir le diiodo-2,3 et éventuellement des monodiodo pyrroles (dont la présence possible n'avait pu être mise en évidence dans les essais antérieurs) par iodation :

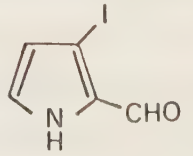
- soit du pyrrole lui-même : les diverses tentatives que nous avons effectuées dans cette voie ont toutes été infructueuses ;

- soit d'un ester en 2 du pyrrole : on obtient effectivement l'ester diiodé en 4,5 ; son hydrolyse conduit avec un bon rendement à l'acide correspondant, mais - et ainsi que le laissaient craindre nos tentatives précédentes (voir page 33) - la décarboxylation s'accompagne du départ des deux atomes d'iode et de la décomposition totale du produit.

Une éventuelle autre voie d'accès aux iodopyrroles pouvait consister à remplacer un ou plusieurs atome(s) de lithium par un nombre égal d'atomes d'iode. Or il avait été signalé d'une part qu'il était possible de lithier le pyrrole (13), d'autre part que l'emploi de tétraméthyléthylènediamine permettait une lithiation aisée du cycle N-méthylpyrrolique (14). La lithiation du pyrrole a été effectuée selon cette dernière méthode, au reflux de l'éther, et le mélange réactionnel a été traité par un équivalent d'iode : la solution finale est un mélange complexe d'iodopyrroles à partir duquel il ne nous a été possible d'isoler que les produits les plus stables mais qui n'apparaissent qu'en très faibles quantités : le diiodo-2,5, le triiodo-2,3,4 et le tétraiodo. Dans cette réaction, les deux monoiodopyrroles sont très certainement majoritaires mais ils sont également trop instables pour être isolables.

Nos divers essais ont montré que seule la solution précédente et le diiodo-3,4 étaient susceptibles de conduire aux iodoaldéhydes recherchés.

Le brut réactionnel, obtenu par action de l'iode sur les divers organolithiens pyrroliques, traité selon VILSMEIER conduit à un mélange, le produit majoritaire étant l'iodo-3 aldéhyde-2, 23



23

qui est ainsi obtenu avec un rendement de 15% par rapport à la quantité initiale de pyrrole.

Quant à l'iodo-4 aldéhyde-3, 16, il a été synthétisé avec un rendement convenable (45%) par action successive du *n*-butyllithium et du diméthylformamide sur le diiodo-3,4 :

34 16

Finalement, à l'exception de l'iodo-2 pyrrolecarbaldéhyde-3, 15, les divers monoiodoaldéhydes pyrroliques peuvent, par l'une ou l'autre des voies signalées, être obtenus avec des rendements acceptables.

II - DETERMINATION DES STRUCTURES.

La structure de chacun des nitroaldéhydes pyrroliques découlait de la méthode même utilisée pour leur obtention. Il n'en est pas de même pour les iodoaldéhydes : en effet tout essai d'établissement de leur structure par voie purement chimique apparaît extrêmement hasardeux car ainsi que l'ont montré certaines de nos recherches en synthèse toute tentative d'élimination d'un groupe ester, thioester ou formyle se traduit par le départ - préliminaire ou simultané - de l'iode.

La structure des divers produits synthétisés a été établie par analyse des spectres RMN. Avant d'étudier ceux des aldéhydes iodés - qui nous intéressaient plus particulièrement - nous signalerons successivement les caractéristiques RMN des halogénopyrroles substitués et celles des polyiodopyrroles que nous avons obtenus, l'un de ces derniers, le diiodo-3,4 pyrrole, 34, ayant d'ailleurs été utilisé pour la préparation d'un iodoaldéhyde pyrrolique.

1) Halogénopyrroles mono et disubstitués.

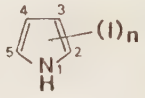
De façon générale, le spectre RMN de ces composés s'interprète sans difficulté. Les diverses caractéristiques observées sont résumées sur le tableau IV (page suivante).

Les attributions qui figurent sur ce tableau sont dénuées de toute ambiguïté sauf en ce qui concerne le composé 4 (et les produits 8 et 13 de structure apparentée) : en effet, les glissements chimiques des protons H_3 et H_4 du formyl-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle sont très voisins (respectiement 6,88 et 6,96 ppm). De plus, la réaction ne donne naissance qu'au seul dérivé monoiodé 4 ce qui exclut toute possibilité d'étude comparative. Cependant, lors de la décarboxylation du dérivé monoiodé de l'acide formyl-5 pyrrolecarboxylique-2, 8, apparaissent des traces d'iodo-3 pyrrolecarbaldéhyde-2 : la structure proposée pour le produit monoiodé 4 nous apparaît donc hautement probable.

2) Polyiodopyrroles.

Le tableau V résume les caractéristiques RMN observées pour les iodopyrroles isolés.

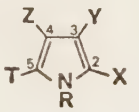
TABLEAU V

Caractéristiques RMN de polyiodopyrroles 

Composé	Position des atomes d'iode	Protons								Constantes de couplage J (Hz)
		H_2		H_3		H_4		H_5		
		m/i	δ	m/i	δ	m/i	δ	m/i	δ	
30	2, 3, 4							s/1	7,11	
31	2, 3, 5					s/1	6,30			
32	2, 4			2d/1	6,24			2d/1	6,95	$J_{3-5} = 1,6$; $J_{1-3} = 2,4$; $J_{1-5} = 2,7$
33	2, 5			s/2	6,14	s/2	6,14			
34	3, 4	s/2	6,96					s/2	6,96	

TABLEAU IV

Caractéristiques RMN d'halogénopyrroles mono et disubstitués



Composé	X	Y	Z	T	R	Protons												Constantes de couplage ^{J} (Hz)
						du cycle pyrrolique						exocycliques						
						H_3		H_4		H_5		de CHO		de X				de R	
						m/i	δ	*m*/i	δ	*m*/i	δ	*m*/i	δ	*m*/i	δ	*m*/i	δ	*m*/i	δ	
1	CO_2Et	H	CHO	I	H	*s*/1	7,09					*s*/1	9,53	*t*/3	1,32	*q*/2	4,32			
2	CO_2Et	I	CHO	H	H					*s*/1	7,75	*s*/1	9,61	*t*/3	1,34	*q*/2	4,35			
3	CO_2Et	I	CHO	I	H							*s*/1	9,56	*t*/3	1,33	*q*/2	4,33			
4	CO_2Et	H	I	CHO	H	*s*/1	7,07					*s*/1	9,55	*t*/3	1,30	*q*/2	4,33			
5	CO_2Et	I	I	CHO	H							*s*/1	9,52	*t*/3	1,33	*q*/2	4,35			
6	CO_2H	H	CHO	I	H	*s*/1	7,03					*s*/1	9,48							
7	CO_2H	I	CHO	H	H					*s*/1	7,71	*s*/1	9,56							
8	CO_2H	H	I	CHO	H	*s*/1	7,01					*s*/1	9,61							
9	CO_2H	I	I	CHO	H							*s*/1	9,33							
10	COSEt	H	CHO	I	H	*s*/1	7,21					*s*/1	9,50	*t*/3	1,26	*q*/2	3,04			
11	COSEt	I	CHO	H	H					*s*/1	7,76	*s*/1	9,57	*t*/3	1,29	*q*/2	3,10			
12	COSEt	I	CHO	I	H							*s*/1	9,55	*t*/3	1,28	*q*/2	3,09			
13	COSEt	H	I	CHO	H	*s*/1	7,17					*s*/1	9,59	*t*/3	1,28	*q*/2	3,08			
17	I	I	CHO	H	H					*d*/1	7,76	*s*/1	9,46							J_{1-5} = 2,9
18	I	CHO	I	I	H							*s*/1	9,21							
20	CHO	H	I	I	H	*s*/1	7,12					*s*/1	9,23							
21	CHO	I	I	H	H					*d*/1	7,54	*d*/1	9,33							J_{CHO-5} = 0,9
22	CHO	I	I	I	H							*s*/1	9,06							
24	CHO	H	I	H	CH_3	*d*/1	7,11			*M*/1	7,35	*d*/1	9,38					*s*/3	3,90	J_{3-5} = 1,7, J_{CHO-5} = 0,5
25	CHO	H	I	I	CH_3	*s*/1	7,27					*s*/1	9,11					*s*/3	3,99	
26	CHO	H	Cl	H	H	*d*/1	7,02			2*d*/1	7,34	*d*/1	9,42							J_{3-5} = 1,6, J_{CHO-5} = 0,9
27	CHO	H	H	Cl	H	*d*/1	7,02	*d*/1	6,28			*s*/1	9,28							J_{3-4} = 3,6
28	CHO	H	Cl	Cl	H	*s*/1	6,47					*s*/1	9,35							

m : multiplicité, i : intensité, *s* : singulet, *d* : doublet, *t* : triplet, *q* : quadruplet, *M* : massif

La structure de chacun des iodopyrroles synthétisés découle immédiatement des valeurs qui figurent à ce tableau.

3) Monoiodoaldéhydes pyrroliques.

Si comme nous l'avons indiqué précédemment, aucun iodoaldéhyde n'était connu lorsque nous avons entrepris leur synthèse, l'iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-2, 19, a été récemment obtenu [(7), (15)] par une voie différente de la nôtre et sensiblement d'ailleurs à la date même à laquelle nous avons signalé sa synthèse (1).

La structure des six iodoaldéhydes isomères s'établit sans ambiguïté par analyse de leur spectre RMN en tenant compte :

- de la différence des glissements chimiques des protons α et β pyrroliques,

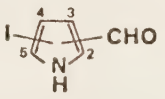
- des valeurs des diverses constantes de couplage entre protons pyrroliques,

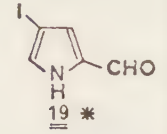
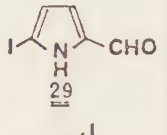
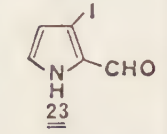
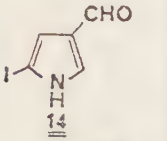
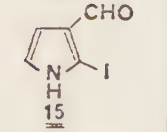
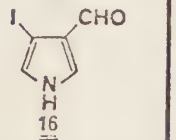
- de l'additivité des incréments (mise en évidence lors de l'étude des nitroaldéhydes).

En ce qui concerne les incréments, ceux du groupe formyle en position 2 ou 3 sont bien connus mais, faute de pouvoir isoler les monoiodopyrroles, ceux de l'iode ne peuvent être qu'estimés par référence à ce qui a été constaté pour leurs isostères tels les iodothiophènes [(3), (5)] et par référence aux glissements chimiques observés pour les trois diiodopyrroles (voir tableau V) : l'incrément est de l'ordre de 0,1 ppm tant pour un atome d'iode en α sur les protons β et α' que pour un atome d'iode en β sur les protons α et β', et il est voisin de zéro dans les deux autres cas.

Les caractéristiques RMN des iodoaldéhydes pyrroliques sont regroupées sur le tableau VI (page suivante) (où figurent également les glissements chimiques calculés à partir des valeurs - approximatives - des incréments de l'iode indiquées précédemment) ; le spectre du composé obtenu à partir du diiodo-3,4 et celui du produit isolé après formylation d'iodopyrroles sont reproduits respectivement *figures* 1 et 2 (page 48).

TABLEAU VI

Caractéristiques RMN des iodopyrrolecarbaldéhydes 

Composé	Protons													Constantes de couplage ** J (Hz)
	H_2			H_3			H_4			H_5			H_{CHO}	
	m/i	δ_{exp}	δ_{calc}	*m*/i	δ_{exp}	δ_{calc}	*m*/i	δ_{exp}	δ_{calc}	*m*/i	δ_{exp}	δ_{calc}	*m*/i	δ_{exp}	
 19 *				*d*/1	7,09	7,10				2*d*/1	7,30	7,32	*d*/1	9,35	J_{3-5} = 1,5
 29				*d*/1	6,88	7,00	*d*/1	6,47	6,38				*s*/1	9,22	J_{3-4} = 3,5
 23							*d*/1	6,52	6,38	2*d*/1	7,28	7,22	*d*/1	9,38	J_{4-5} = 2,6
 14	*d*/1	7,67	7,72				2*d*/1	6,63	6,56				*d*/1	9,57	J_{2-4} = 1,5
 15							*d*/1	6,47	6,46	2*d*/1	7,07	7,00	*d*/1	9,47	J_{4-5} = 3,0
 16	*d*/1	7,61	7,62							2*d*/1	7,11	7,00	*d*/1	9,61	J_{2-5} = 2,0

* Les valeurs indiquées sur ce tableau sont en bon accord avec celles signalées par SONNET (7) qui a étudié ce produit en solution dans le mélange $CDCl_3$-DMSO-d_6 (3/1).

** Comme dans le cas des aldéhydes nitrés, les constantes de couplage proton aldéhydique-proton lié à un carbone cyclique ne sont pas indiquées (voir deuxième partie).

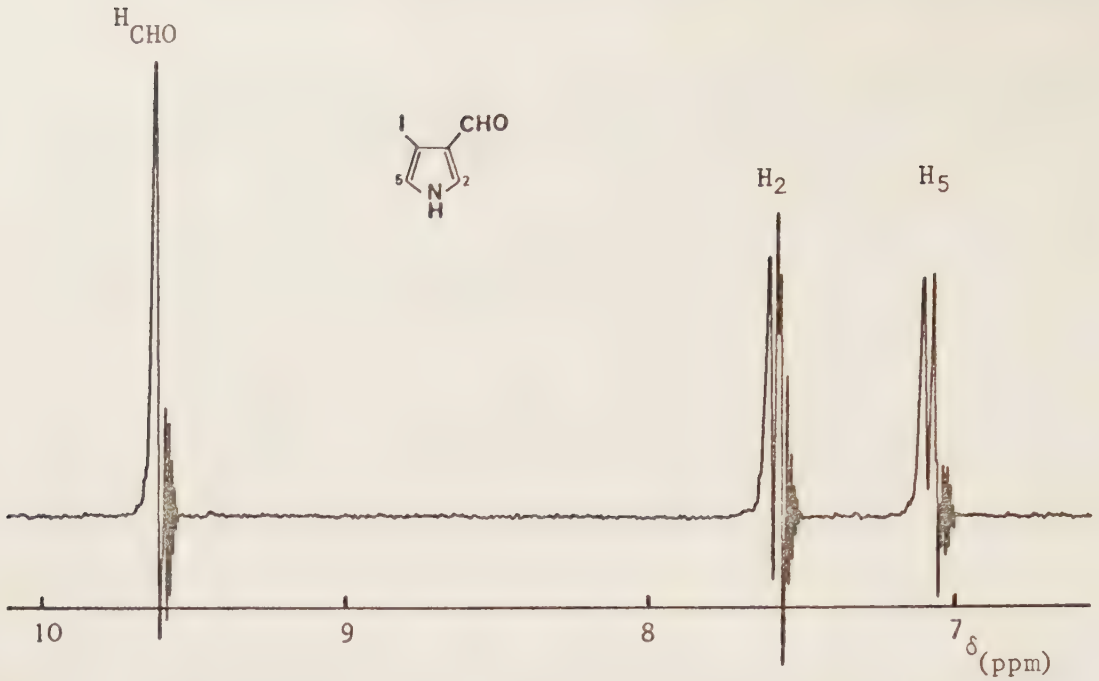


Figure 1 : Spectre RMN de 1'iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-3, 16.

(Solvant : DMSO-d_6)

Sur le spectre ci-dessus, on observe :

- un doublet centré à 7,61 ppm, attribuable au proton H_2,

- un signal à 7,11 ppm dû au proton H_5 couplé avec H_2 et avec 1'H aldéhydique,

- et une raie centrée à 9,61 ppm attribuable au proton aldéhydique.

Le spectre est donc celui de 1'iodo-4 aldéhyde-3 et on peut noter que les positions relatives des protons H_2 et H_5 sont interverties par rapport à celles observées dans le cas du nitro-4 aldéhyde-3 (voir page 14).

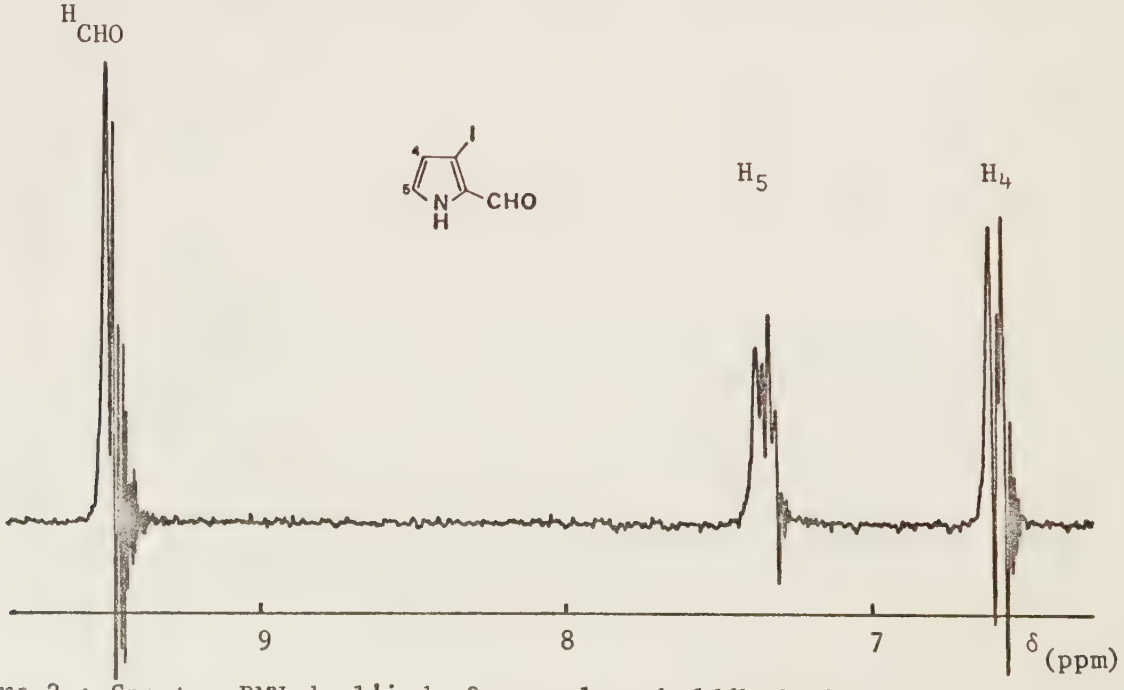


Figure 2 : Spectre RMN de 1'iodo-3 pyrrolecarbaldéhyde-2, 23.

(Solvant : DMSO-d_6)

Le spectre du deuxième composé s'interprète aisément : le doublet à 6,52 ppm est le signal d'un proton β, le doublet dédoublé à 7,28 ppm traduit un couplage H_α-H_β et un couplage H_α-H_{CHO}. Par ailleurs, le produit monoiodé obtenu par réduction de l'aldéhyde-2 triiodé présente le même spectre : le composé étudié est donc l'iodo-3 pyrrolecarbaldéhyde-2.

Nous avons indiqué précédemment que l'obtention de ce composé par réduction catalytique de l'aldéhyde triiodé nous était apparue assez singulière compte tenu des résultats signalés lors de l'étude de la réduction électrochimique des halogénothiophènes substitués. Nous avons cherché à vérifier si les différences observées relevaient des modalités de réduction ou résultaient d'un comportement électrochimique singulier. Dans ce but nous avons déterminé les caractéristiques polarographiques de divers polyiodoaldéhydes pyrroliques.

III - CARACTERISTIQUES POLAROGRAPHIQUES.

En série thiophénique, il a été montré [(16), (17)] que la réduction électrochimique d'iodothiophènes substitués présentait certaines anomalies ; en particulier pour l'aldéhyde-2 iodé en 3 ou 5 et pour l'aldéhyde-3 iodé en 2, en 5 ou en 4 (dans ce dernier cas seulement pour des pH supérieurs à 7) la réduction de l'halogène précède celle du groupe formyle.

Nous avons cherché à vérifier si ces résultats étaient transposables aux iodoaldéhydes pyrroliques et nous examinerons successivement le comportement polarographique des iodoaldéhydes-β et celui des iodoaldéhydes-α.

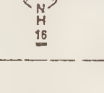
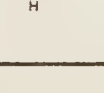
1) Comportement polarographique de dérivés iodés du pyrrolecarbaldéhyde-3.

Le tableau VII (page 50) rassemble les caractéristiques polarographiques observées et nous avons reproduit sur la *figure* 3 (page 51) les courbes $E_{1/2} = f(pH)$ pour divers iodoaldéhydes.

TABLEAU VII

Caractéristiques polarographiques d'iodopyrrolecarbaldéhydes-3 et du pyrrolecarbaldéhyde-3

(solution hydroalcoolique à 50% d'éthanol)

Type																conc. finale (mole.l^{-1})
	pH	*0,3*	*0,8*	*1,5*	*2,9*	*4,1*	*5,2*	*5,8*	*7,0*	*7,9*	*9,2*	*9,8*	*10,3*	*11,3*	*12,4*	*13,3*	
	$E_{1/2}$	0,52	0,52	0,50	0,48	0,50	0,50	0,53	0,56	0,60	0,77	0,86	0,87	1,05	1,14	1,31	
	i	0,85	0,90	0,80	0,90	0,85	0,80	0,85	0,85	0,90	0,80	0,85	0,90	0,90	0,80	0,90	
	$E_{1/2}$				1,11	1,08	1,13	1,11	1,11	1,09	1,12	1,14	1,12	1,25	1,32		$1,25 \cdot 10^{-4}$
	i				0,85	0,90	0,90	0,85	0,90	0,90	0,85	0,85	0,80	0,85	0,80		
	$E_{1/2}$	0,86	0,91		1,26	1,35	1,44	1,47	1,54	1,52	1,53	1,55	1,51	1,56	1,53	1,54	
	i	2,50	2,50		2,40	1,60	1,10	1,05	1,00	0,95	0,90	0,90	0,90	0,95	0,90	0,90	
	pH	*0,3*	*0,6*	*1,3*	*2,3*	*3,5*	*4,5*	*6,4*	*7,5*	*8,4*	*9,2*	*10,2*	*11,0*	*11,7*	*12,9*	*13,2*	
	$E_{1/2}$		1,04	1,12	1,11	1,10	1,11	1,07	1,10	1,11	1,08	1,15	1,22	1,23	1,45	1,53	
	i		0,85	0,90	1,00	0,90	0,90	0,95	0,95	0,90	0,95	0,90	0,95	0,95	0,90	0,85	$1,25 \cdot 10^{-4}$
	$E_{1/2}$	0,82	0,88	1,05	1,22	1,31	1,41	1,49	1,51	1,50	1,50	1,52	1,54	1,49	1,61	1,66	
	i	2,50	2,40	2,50	2,50	2,30	1,35	1,00	0,95	0,95	0,95	0,90	0,85	0,90	0,85	0,85	
	pH	*0,7*	*1,5*	*2,0*	*2,7*	*3,4*	*4,5*	*5,6*	*6,6*	*7,5*	*8,4*	*9,1*	*10,0*	*10,9*	*12,0*	*13,4*	
	$E_{1/2}$	0,85	0,95	0,98	1,06	1,07	1,08	1,07	1,07	1,11	1,08	1,07	1,10	1,10	1,15	1,30	$1,25 \cdot 10^{-4}$
	i	0,95	1,00	1,05	0,95	1,05	0,95	1,05	1,10	1,00	1,05	1,05	1,00	0,95	1,00	1,00	
	*pH*	*0,1*	*1,0*	*2,2*	*3,4*	*4,1*	*4,9*	*5,9*	*6,8*	*7,4*	*8,0*	*8,8*	*9,8*	*10,7*	*11,3*	*12,4*	
	$E_{1/2}$	1,00	1,06	1,19	1,29	1,31	1,40	1,45	1,53	1,54	1,55	1,55	1,56	1,56	1,56	1,59	$1,25 \cdot 10^{-4}$
	i	2,70	2,80	2,50	2,50	2,00	1,00	0,80	0,85	0,85	0,75	0,80	0,80	0,70	0,70	0,80	
	pH	*0,3*	*1,2*	*1,8*	*2,4*	*4,0*	*4,5*	*5,4*	*6,0*	*7,3*	*8,3*	*9,7*	*10,6*	*11,4*	*12,0*	*13,1*	
	$E_{1/2}$	1,06	1,13	1,26	1,26	1,33	1,33	1,31	1,31	1,31	1,33	1,33	1,33	1,35	1,40	1,53	
	i	3,80	3,50	4,00	4,00	1,25	0,95	1,10	0,95	0,80	0,80	0,85	0,85	0,85	0,85	0,80	$1,25 \cdot 10^{-4}$
	$E_{1/2}$						1,55	1,58									
	i						1,80	1,30									
	*pH*	*0,0*	*2,0*	*3,1*	*4,0*	*4,8*	*5,8*										
	$E_{1/2}$	1,16	1,29	1,41	1,44	1,53	1,57										$5 \cdot 10^{-4}$
	i	3,00	2,90	2,90	2,50	1,15	1,00										

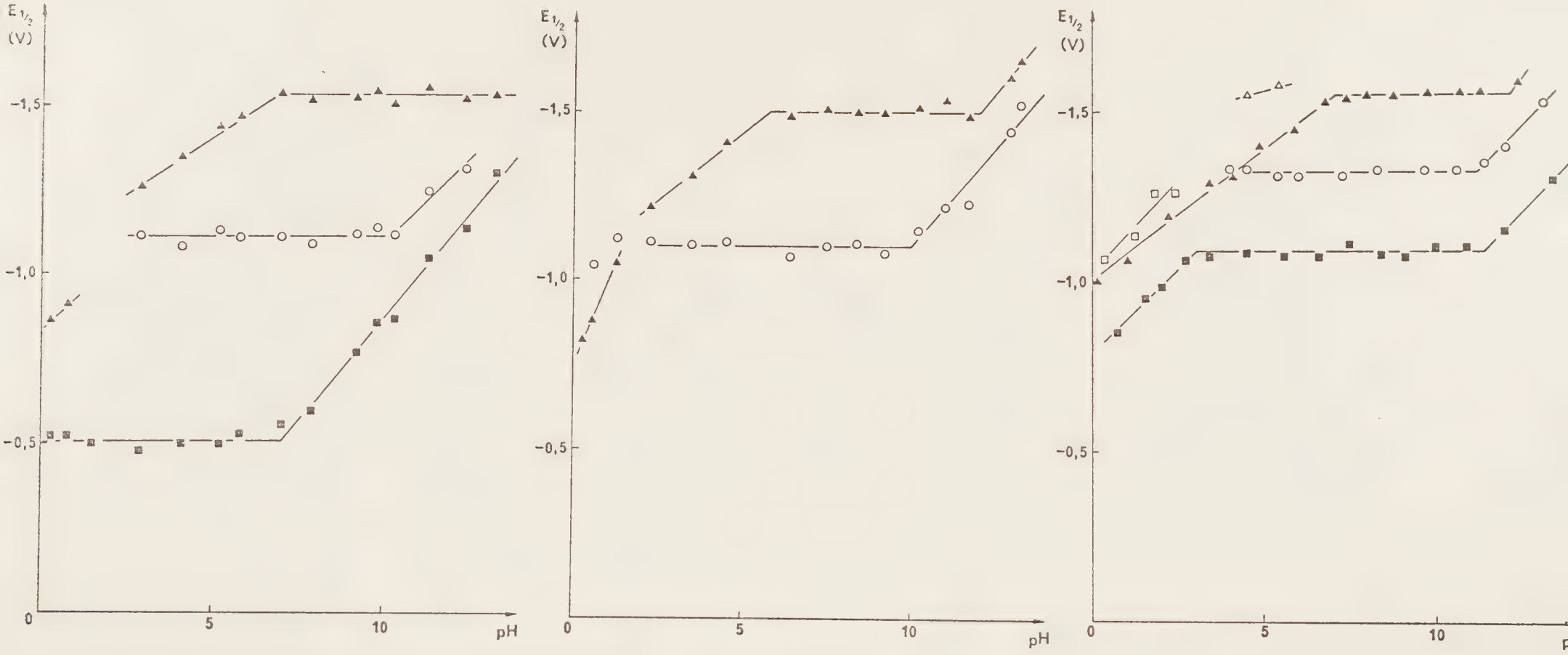


Figure 3 : Variation, en fonction du pH, du $E_{1/2}$ des vagues de réduction des dérivés iodés du pyrrolecarbaldéhyde-3.
(solution hydroalcoolique à 50% d'éthanol, concentration finale : $1{,}25 \cdot 10^{-4}$ mole.l^{-1})

a) dérivé triiodé, 18

▲ vague du CHO en 3

○ vague de l'iode en 5

■ vague de l'iode en 2

b) dérivé diiodé-4,5, 17

▲ vague du CHO en 3

○ vague de l'iode en 5

c) dérivés monoiodés :

iodo-2, 15 ■ vague de l'iode

iodo-4, 16 ▲ vague du CHO

iodo-5, 14 ○ vague de l'iode

△ de CHO, □ de I + CHO

Pour les monoiodoaldéhydes (courbes 3) *c*)) on n'observe distinctement la vague de l'aldéhyde que dans le cas de l'iodo-4 aldéhyde-3. Pour les pH acides, la réduction consomme alors non plus 2 F, mais 6 F, et cette caractéristique (qui est observée pour l'aldéhyde non substitué) pourrait traduire la participation d'une forme hydroxyméthylénique. Pour l'iodo-5 aldéhyde-3, la hauteur de la vague aux pH acides est voisine de 8 F ce qui est attribuable à la superposition des vagues de réduction de l'iode et du groupe aldéhyde.

L'ordre décroissant de facilité de réduction est :

$$2 > 5 > 4$$

la vague de réduction de l'iode en 4 n'apparaissant pas.

Ainsi que le montrent les courbes 3) *b*) et 3) *a*), cet ordre s'observe également tant pour le dérivé diiodé-4,5 que pour le dérivé triiodé.

Notons par ailleurs que pour ces deux composés la vague de l'aldéhyde est généralement observable dans toute l'étendue des pH et que, pour des pH très acides, l'iode en 5 (courbe 3) *b*)) se réduit après l'aldéhyde.

2) Comportement polarographique de dérivés iodés du pyrrolecarbaldéhyde-2.

Les caractéristiques polarographiques de ces composés apparaissent sur le tableau VIII (pages 54 et 55) et les courbes $E_{1/2} = f(pH)$ sont reproduites sur la *figure* 4 (page suivante).

Notons que sur la *figure* 4) *c*), nous n'avons reproduit la vague de l'aldéhyde que dans le cas de l'iodo-4 aldéhyde-2, 19.

Contrairement à ce qui a été indiqué pour les dérivés iodés de l'aldéhyde-β, la vague du groupe formyle s'observe alors pour les trois monoiodoaldéhydes et la vague de l'iode n'apparaît pas dans le cas de l'iodo-4 ; pour les deux autres dérivés monoiodés, la vague de l'iode précède celle de la fonction et l'ordre décroissant de facilité de réduction est :

$$5 > 3 > 4$$

Pour les dérivés polyiodés cet ordre reste le même (courbes 4) *b*) et 4) *a*)).

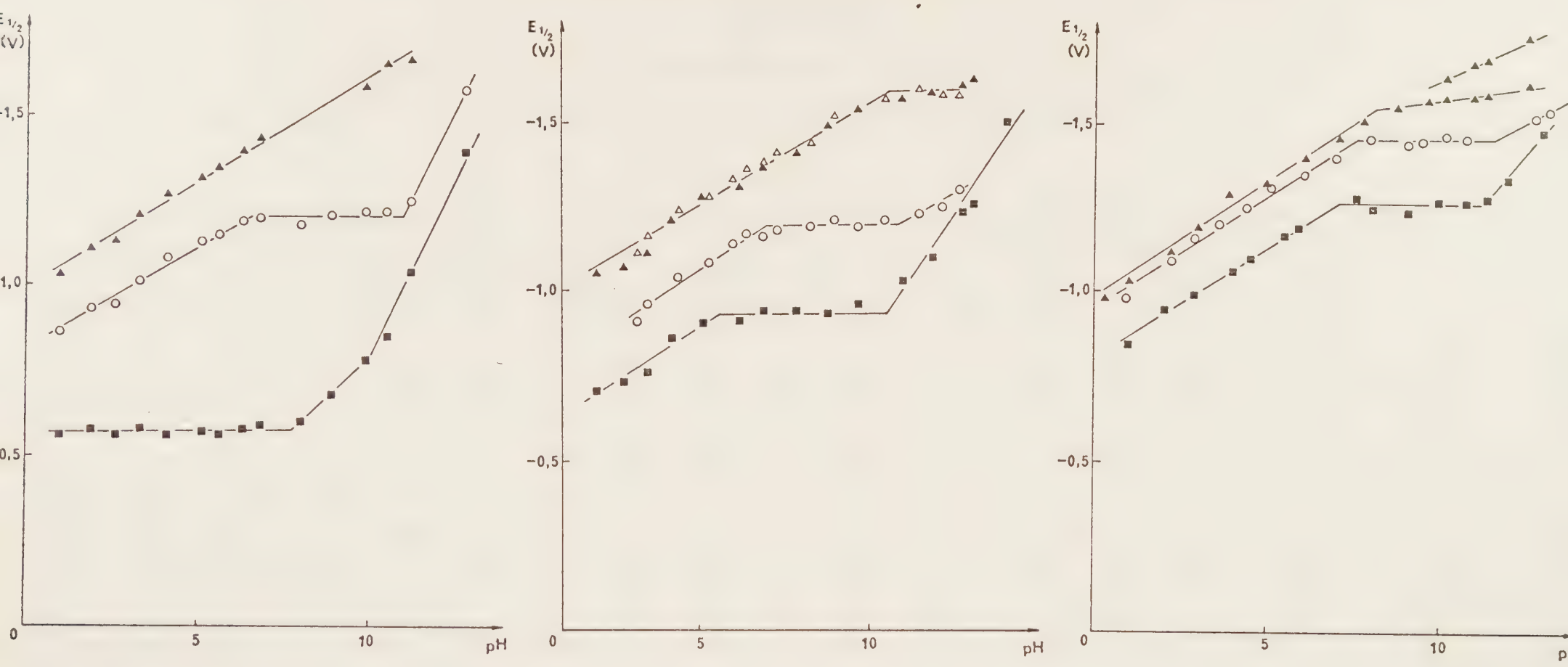


Figure 4 : Variation, en fonction du pH, du $E_{1/2}$ des vagues de réduction des dérivés iodés du pyrrolecarbaldéhyde-2.
(solution hydroalcoolique à 50% d'éthanol, concentration finale : $1{,}25 \cdot 10^{-4}$ mole.l^{-1})

a) dérivé triiodé, 22.

▲ vague du CHO en 2
○ vague de l'iode en 3
■ vague de l'iode en 5

b) dérivés diiodés :

diiodo-4,5, 20 ▲ vague du CHO en 2
■ vague de l'iode en 5

diiodo-3,4, 21 △ vague du CHO en 2
○ vague de l'iode en 3

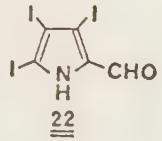
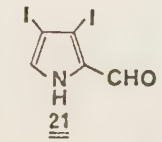
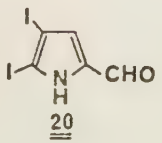
c) dérivés monoiodés

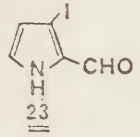
iodo-3, 23 ○ vague de l'iode en 3
iodo-4, 19 ▲ vague du CHO en 2
iodo-5, 29 ■ vague de l'iode en 5

TABLEAU VIII

Caractéristiques polarographiques d'iodopyrrolecarbaldéhydes-2 et du pyrrolecarbaldéhyde-2

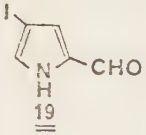
(solution hydroalcoolique à 50% d'éthanol, concentration finale : $1{,}25 \cdot 10^{-4}$ mole.l^{-1})

Type	*pH*	*1,0*	*1,9*	*2,6*	*3,3*	*4,1*	*5,1*	*5,6*	*6,3*	*6,8*	*8,0*	*8,9*	*9,9*	*10,5*	*11,2*	*12,8*
 22	$E_{1/2}$	0,56	0,58	0,56	0,58	0,56	0,57	0,56	0,58	0,59	0,60	0,68	0,78	0,85	1,04	1,40
	i	0,75	0,75	0,70	0,70	0,70	0,75	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,70	0,70	0,80
	$E_{1/2}$	0,86	0,93	0,94	1,01	1,08	1,13	1,15	1,19	1,20	1,18	1,21	1,22	1,22	1,25	1,58
	i	0,80	0,75	0,70	0,80	0,80	0,80	0,80	0,90	0,75	0,75	0,80	0,80	0,75	0,75	0,90
	$E_{1/2}$	1,03	1,11	1,13	1,21	1,27	1,32	1,35	1,40	1,44			1,59	1,66	1,67	
	i	2,25	2,00	1,90	1,20	0,45	0,30	0,40	0,55	0,65			0,65	0,50	0,40	
	pH	*2,2*	*2,5*	*3,4*	*4,3*	*5,0*	*5,4*	*5,9*	*6,3*	*7,3*	*8,0*	*8,7*	*9,5*	*10,5*	*11,2*	*11,7*
 21	$E_{1/2}$	0,91	0,96	1,04	1,08	1,14	1,17	1,16	1,18	1,19	1,21	1,19	1,21	1,23	1,25	1,30
	i	0,70	0,80	0,85	0,90	0,90	0,90	0,95	0,90	0,90	0,90	0,95	1,00	1,00	0,90	0,95
	$E_{1/2}$	1,11	1,16	1,24	1,28	1,33	1,36	1,38	1,41	1,44	1,52	1,54	1,57	1,60	1,58	1,58
	i	2,00	1,70	0,90	0,45	0,25	0,25	0,35	0,40	0,60	0,65	0,65	0,70	0,50	0,30	0,25
	$E_{1/2}$						1,51	1,52	1,54							
	i						0,40	0,30	0,30							
	pH	*1,0*	*1,8*	*2,5*	*3,2*	*4,1*	*5,2*	*5,9*	*6,9*	*7,8*	*8,7*	*10,0*	*10,9*	*11,8*	*12,1*	*13,1*
 20	$E_{1/2}$	0,70	0,73	0,76	0,86	0,90	0,91	0,94	0,94	0,93	0,96	1,03	1,10	1,24	1,26	1,50
	i	0,85	0,85	0,85	0,80	0,80	0,80	0,85	0,85	0,85	0,85	0,85	0,85	0,85	0,85	0,85
	$E_{1/2}$	1,05	1,07	1,11	1,21	1,28	1,31	1,37	1,41	1,49	1,54	1,57	1,59	1,61	1,63	
	i	2,20	2,10	1,90	1,50	1,20	1,10	1,0	0,80	0,80	0,85	0,85	0,70	0,50	0,50	



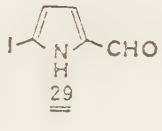
23

pH	0,9	2,2	2,9	3,6	4,4	5,1	6,1	7,0	8,0	9,1	9,5	10,2	10,8	12,8	13,2
$E_{1/2}$	0,98	1,09	1,16	1,20	1,25	1,31	1,35	1,40	1,46	1,44	1,45	1,47	1,46	1,52	1,54
i	1,20	1,00	1,15	1,00	0,95	0,90	0,95	0,85	0,80	0,75	0,75	0,55	0,55	0,40	0,35
$E_{1/2}$	1,06	1,17	1,27	1,33	1,36	1,46	1,55	1,57	1,64	1,65	1,66	1,68	1,69		
i	2,60	2,00	1,75	0,95	0,40	0,20	0,25	0,60	1,10	0,70	0,65	0,65	0,70		
$E_{1/2}$										1,75	1,76	1,77			
i										0,65	0,65	0,65			



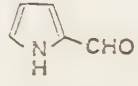
19

pH	0,3	1,0	2,2	3,0	3,9	5,0	6,1	7,1	7,8	8,8	9,7	10,2	11,0	11,4	12,6
$E_{1/2}$	0,98	1,03	1,12	1,19	1,29	1,32	1,40	1,46	1,51	1,55	1,57	1,58	1,58	1,59	1,62
i	2,75	2,50	2,00	1,75	1,25	1,10	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,65	0,65	0,60	0,40
$E_{1/2}$												1,64	1,68	1,69	1,76
i												0,30	0,65	0,30	0,60



29

pH	1,0	2,0	2,9	4,0	4,5	5,5	5,9	7,6	8,1	9,1	10,0	10,8	11,4	12,0	13,0
$E_{1/2}$	0,84	0,95	0,99	1,06	1,10	1,17	1,19	1,28	1,25	1,24	1,27	1,27	1,28	1,34	1,48
i	1,00	1,00	1,05	1,05	1,05	0,95	1,05	0,95	0,95	1,00	0,90	0,90	0,90	0,90	0,75
$E_{1/2}$	1,13	1,24	1,25	1,34	1,38	1,50	1,53	1,67	1,65	1,65	1,71	1,68	1,69	1,73	1,81
i	2,70	2,55	2,35	1,60	1,00	1,05	1,30	0,80	0,90	0,95	0,85	0,75	0,80	0,75	0,60



pH	0,2	0,7	1,3	2,4	3,4	4,3	6,0	6,9	7,6	8,7	9,5	10,2	11,3	12,1	13,4
$E_{1/2}$	1,07	1,11	1,15	1,23	1,32	1,36	1,46	1,60	1,58	1,60	1,64	1,66	1,68	1,70	1,79
i	3,40	3,20	2,80	2,55	2,20	1,65	0,65	1,05	1,00	1,00	1,00	0,90	1,00	1,00	1,00

Cette étude met en évidence une analogie certaine du comportement électrochimique des isostères thiophéniques et pyrroliques.

Par ailleurs, et en ce qui concerne l'ordre de départ des atomes d'iode, les résultats de la réduction chimique et électrochimique sont identiques pour des polyiodoaldéhydes-β, mais ils diffèrent dans le cas des polyiodoaldéhydes-α :

- par voie chimique, le dernier atome d'iode est en position 3 (et les atomes d'iode en 3 et 4 sont sensiblement aussi aisément réductibles l'un que l'autre) ;

- par voie électrochimique, le dernier atome d'iode reste fixé en position 4.

Les différences observées dans le comportement chimique et électrochimique d'un même polyiodoaldéhyde sont certainement imputables au fait que les réductions chimique et électrochimique procèdent de mécanismes fondamentalement différents.

PARTIE EXPERIMENTALE

1°) SYNTHESES.

a) Matières premières.

Les dérivés pyrroliques de départ ont été obtenus par des méthodes décrites par la littérature et citées en référence :

Formyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle (18), F = 105°C ; formyl-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle (18), F = 75°C ; formyl-4 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle (18), F = 111°C ; formyl-5 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle (18), F = 70°C ; pyrrolecarbaldéhyde-2 (19) F = 44-45°C ; pyrrolecarbaldéhyde-3 [(2), (18)], F = 63°C ; méthyl-1 pyrrolecarbaldéhyde-2 (19), $Eb_{17} \simeq$ 80-82°C ; tétraiodopyrrole (11), F = 208°C, Litt. : F = 162-164°C.

b) Iodation d'esters aldéhydes pyrroliques.

Iodation du formyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle.

A un mélange de 12,7 g d'iode, 4,4 g d'acide iodique, 50 cm^3 d'acide acétique, 20 cm^3 d'eau et 1 cm^3 d'acide sulfurique concentré, on ajoute une solution de 16,7 g (1/10 mole) de formyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle dans 250 cm^3 de tétrachlorure de carbone. On porte 5 h à reflux puis, après refroidissement, la phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. L'ensemble des phases organiques est traité au thiosulfate de sodium, au carbonate disodique, puis lavé à l'eau, séché sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés et le résidu est chromatographié sur acide silicique [éluant : chlorure de méthylène-éther (5/1)]. On obtient :

- après recristallisation dans l'éthanol, 620 mg de *diiodo-3,5 formyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle* 3, F = 224°C.

Analyse $C_8H_7NO_3I_2$: Calc. % : C 22,94 H 1,68 N 3,34 O 11,46 I 60,59
Tr. : 23,3 1,8 3,3 11,5 60,2

- après recristallisation dans le mélange éthanol-eau (5/1), 9,7 g *d'iodo-5 formyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle* 1, F = 206°C.

Analyse $C_8H_8NO_3I$: Calc. % : C 32,78 H 2,75 N 4,78 O 16,38 I 43,31
Tr. : 32,8 3,0 4,8 16,6 43,4

- après recristallisation dans le benzène, 5,1 g d'*iodo-3 formyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle* 2, F = 124°C.

Analyse $C_8H_8NO_3I$: Tr. % : C 33,2 H 2,9 N 4,6 O 16,4 I 43,1

- enfin 3,8 g du formylester de départ.

Iodation du formyl-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle.

25,05 g (0,15 mole) de cet ester aldéhyde sont traités comme précédemment (reflux : 11 h), mais après refroidissement un solide apparaît ; il est essoré, lavé par une solution de thiosulfate de sodium, puis par l'eau et séché : on obtient ainsi 29 g de solide jaune.

Du filtrat, après extraction classique, on recueille environ 20 g de résidu solide.

Les 49 g de solide obtenus sont élués sur colonne d'acide silicique par le chlorure de méthylène. On isole, après recristallisation dans l'éthanol :

- 8,1 g de *diiodo-3,4 formyl-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle* 5, F = 225°C.

Analyse $C_8H_7NO_3I_2$: Calc. % : C 22,94 N 3,34 O 11,46 I 60,59
Tr. : 22,9 3,5 11,7 60,6

- 36 g d'*iodo-4 formyl-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle* 4, F = 156°C.

Analyse $C_8H_8NO_3I$: Calc. % : C 32,78 H 2,75 N 4,78 O 16,38 I 43,31
Tr. : 32,7 2,4 4,9 16,1 43,6

Hydrolyse des esters 1, 2, 4 et 5.

Tous ces esters ont été hydrolysés par la même méthode décrite ci-dessous dans un cas particulier :

Acide iodo-5 formyl-4 pyrrolecarboxylique-2 6.

Un mélange de 4,395 g (1,5/100 mole) d'ester 1 et de 4,5 g de potasse dans 75 cm^3 d'éthanol est porté 3 h à reflux. Par refroidissement apparaissent des aiguilles jaunes qui sont essorées. Le filtrat est concentré à environ 5 cm^3. Ce résidu et le solide précédemment isolé sont dissous dans le minimum d'eau et on acidifie par l'acide chlorhydrique 5 *N*. Le précipité blanc qui apparaît est essoré, lavé à l'eau glacée jusqu'à neutralité et recristallisé dans un mélange éthanol-eau. On recueille finalement 3,4 g d'*acide iodo-5 formyl-4 pyrrolecarboxylique-2* (qui cristallise avec une molécule d'eau), F = 275°C.

Analyse $C_6H_4NO_3I$, H_2O :	Calc. % :	C 25,46	H 2,14	N 4,95	O 22,61	I 44,84
	Tr. :	25,5	2,1	4,9	22,3	44,5

Acide iodo-3 formyl-4 pyrrolecarboxylique-2 7, F = 306°C, Rdt = 83%.

Analyse $C_6H_4NO_3I$:	Calc. % :	C 27,19	N 5,29	O 18,11	I 47,89
	Tr. :	27,2	5,2	18,1	48,1

Acide iodo-4 formyl-5 pyrrolecarboxylique-2 8 (qui cristallise avec de l'eau), F = 222°C, Rdt $\simeq$ 85%.

Analyse $C_6H_4NO_3I$, 1/2 H_2O :	Calc. % :	C 26,30	H 1,83	O 20,44	I 46,32
	Tr. :	26,4	1,7	20,0	46,1

Acide diiodo-3,4 formyl-5 pyrrolecarboxylique-2 9, F = 308°C, Rdt = 79%.

Analyse $C_6H_3NO_3I_2$:	Calc. % :	C 18,43	H 0,77	N 3,58	O 12,28	I 64,93
	Tr. :	18,5	0,8	3,5	12,2	64,7

Décarboxylation des acides 6 à 9.

Le mode opératoire utilisé est le même pour chacun des acides 6 à 9 ;

il est décrit dans un cas particulier :

5,5 g d'acide 8, 2 g de poudre de cuivre et 50 cm^3 de quinoléine sont portés à reflux pendant 2 h. Le mélange est refroidi rapidement et après extraction par l'éther et chromatographie sur colonne d'acide silicique (éluant : éther-hexane (2/1)), on recueille 0,8 g de pyrrolecarbaldéhyde-2. Par chromatographie couche mince, on décèle la présence de traces, non isolables, d'iodo-3 pyrrolecarbaldéhyde-2.

Les autres acides conduisent aux aldéhydes β ou α pyrroliques correspondants avec un rendement de l'ordre de 40%.

c) Iodation de thioesters aldéhydes pyrroliques.

Iodation du formyl-4 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle.

A 18,3 g (0,1 mole) de formyl-4 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle et 25,4 g d'iode dans 250 cm^3 de méthanol absolu on ajoute, sous agitation, 26,1 g de morpholine dans 50 cm^3 de méthanol absolu. L'agitation est maintenue 24 h, puis le méthanol est évaporé et le résidu repris par l'éther. La phase éthérée, lavée à l'eau, séchée, abandonne par évaporation un résidu qui est chromatographié sur acide silicique (éluant : chlorure de méthylène, benzène, acétone (7/2/1)). On recueille après recristallisation dans des mélanges éthanol-eau :

- 1,6 g de *diiodo-3,5 formyl-4 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle* 12, F = 217°C.

Analyse $C_8H_7NO_2SI_2$: Calc. % :	C 22,08	H 1,62	N 3,22	O 7,36	S 7,37	I 58,35
Tr. :	22,3	1,5	3,2	7,6	7,3	58,2

- 5,2 g d'*iodo-5 formyl-4 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle* 10, F = 181°C.

Analyse $C_8H_8NO_2SI$: Calc. % :	C 31,08	H 2,61	N 4,53	O 10,35	S 10,37	I 41,06
Tr. :	30,8	2,7	4,4	10,3	10,1	41,3

- 2,2 g d'*iodo-3 formyl-4 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle* 11, F = 172°C.

Analyse $C_8H_8NO_2SI$: Tr. % : C 30,9 H 2,6 N 4,3 O 10,5 S 10,1 I 41,5

- enfin, après recristallisation dans le tétrachlorure de carbone, 6 g du formyl-4 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle de départ.

Iodation du formyl-5 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle.

3,66 g (2/100 mole) de ce formyl thioester sont traités de façon analogue à celle décrite pour l'iodation du formyl ester correspondant (reflux : 9 h). Après extraction, puis évaporation des solvants, le résidu obtenu est élué sur colonne d'acide silicique par le mélange chloroforme, benzène, acétone (10/5/1). On obtient ainsi :

- après recristallisation dans le mélange éthanol-eau (4/1), 900 mg d'*iodo-4 formyl-5 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle* 13, F = 176°C.

Analyse $C_8H_8NO_2SI$: Calc. % : C 31,08 H 2,61 N 4,53 O 10,35 S 10,37 I 41,06
Tr. : 30,8 2,6 4,5 10,2 10,2 41,0

- puis, après recristallisation dans l'hexane, 2 g du formylthioester de départ.

Réduction des thioesters aldéhydes iodés 10 à 13.

Chacun de ces thioesters a été traité par le nickel de Raney : la réaction conduit à un mélange, en proportions variables, du composé iodé de départ, de thioester aldéhyde et d'aldéhyde.

d) Iodation des aldéhydes pyrroliques.

Iodation du pyrrolecarbaldéhyde-3.

1 - par le mélange iode-acide iodique.

La réaction a été conduite comme dans le cas des aldéhydes esters : à

partir de 3,16 g de pyrrolecarbaldéhyde-3, 4,23 g d'iode et 1,46 g d'acide iodique et après 30 mn de reflux, le résidu obtenu après les traitements habituels est chromatographié sur acide silicique (éluant : chlorure de méthylène, benzène, acétone (7/2/1)). On isole finalement, et dans l'ordre d'élution :

- après recristallisation dans le mélange éthanol-eau (1/1), 190 mg de *triiodo-2,4,5 pyrrolecarbaldéhyde-3* 18, F = 265°C.

Analyse $C_5H_2NOI_3$:	Calc. % :	C 12,70	H 0,43	N 2,96	O 3,38	I 80,53
	Tr. :	12,9	0,4	3,0	3,6	80,3

- après recristallisation dans le benzène, 80 mg d'*iodo-2 pyrrolecarbaldéhyde-3* 15, F = 150°C.

Analyse C_5H_4NOI :	Calc. % :	C 27,17	H 1,82	N 6,34	O 7,24	I 57,43
	Tr. :	27,4	1,8	6,3	7,1	57,5

- après recristallisation dans le benzène, 160 mg de *diiodo-4,5 pyrrolecarbaldéhyde-3* 17, F = 179°C.

Analyse $C_5H_3NOI_2$:	Calc. % :	C 17,31	H 0,87	N 4,04	O 4,61	I 73,17
	Tr. :	17,5	0,7	3,9	4,7	73,0

- après recristallisation dans le benzène, 1,1 g d'*iodo-5 pyrrolecarbaldéhyde-3* 14, F = 172°C.

Analyse C_5H_4NOI :	Calc. % :	C 27,17	H 1,82	N 6,34	O 7,24	I 57,43
	Tr. :	27,0	1,8	6,3	6,9	57,9

- après recristallisation dans le benzène, 410 mg d'*iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-3* 16, F = 128°C.

Analyse C_5H_4NOI :	Tr. % :	C 27,3	H 1,8	N 6,1	O 7,4	I 57,3

2 - *par l'iode en présence d'oxyde mercurique.*

2,2 g de pyrrolecarbaldéhyde-3 et 1,5 g d'oxyde mercurique dans 120 cm^3 de benzène anhydre sont additionnés, par petites fractions, sous agitation et à 0°C, de 5,84 g d'iode. Après lavages au thiosulfate puis à l'eau et évaporation du benzène on élue le résidu sur colonne d'acide silicique (éluant : chlorure de méthylène, benzène, acétone (7/2/1)). On recueille, après recristallisation :

- 360 mg de *triiodo-2,4,5 pyrrolecarbaldéhyde-3* 18.
- 190 mg de *diiodo-4,5 pyrrolecarbaldéhyde-3* 17.
- 110 mg d'*iodo-5 pyrrolecarbaldéhyde-3* 14.
- enfin 430 mg d'*iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-3* 16.

3 - *par le mélange iode-acide iodique en excès.*

Sous agitation, on porte 2 h à reflux 15,24 g d'iode, 5,28 g d'acide iodique, 60 cm^3 d'acide acétique, 25 cm^3 d'eau, 0,5 cm^3 d'acide sulfurique concentré et une solution de 3,16 g (1/30 mole) de pyrrolecarbaldéhyde-3 dans 120 cm^3 de tétrachlorure de carbone.

Après traitements habituels, évaporation des solvants et recristallisation dans le mélange éthanol-eau (1/1), on recueille finalement 9,7 g de *triiodo-2,4,5 pyrrolecarbaldéhyde-3* 18.

Réduction du dérivé triiodé 18 par le nickel de Raney.

Une suspension de 40 g de nickel de Raney dans 800 cm^3 d'acétone est agitée 15 mn puis additionnée de 4,73 g (1/100 mole) de triiodo-2,4,5 pyrrolecarbaldéhyde-3. L'agitation est maintenue 1 h à température ambiante. Après filtration puis évaporation de l'acétone, le résidu est chromatographié sur acide silicique (éluant : chlorure de méthylène, benzène, acétone (7/2/1)). On obtient après recristallisation :

- 320 mg du triiodo 18 de départ.
- 400 mg de *diiodo-4,5 pyrrolecarbaldéhyde-3* 17.
- 200 mg d'*iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-3* 16.
- enfin 260 mg de pyrrolecarbaldéhyde-3.

Iodation du pyrrolecarbaldéhyde-2.

1 - par le mélange iode-acide iodique.

4,75 g (5/100 mole) de pyrrolecarbaldéhyde-2 sont traités de façon identique à celle indiquée pour l'iodation des esters aldéhydes (reflux : 4 h). Le résidu solide, obtenu après les traitements précédemment décrits, est élué sur colonne d'acide silicique par le mélange éther-hexane (2/1). On isole ainsi :

- 850 mg de *diiodo-4,5 pyrrolecarbaldéhyde-2* 20, F = 176°C (recristallisation dans le mélange éther-hexane (1/1)).

Analyse $C_5H_3NOI_2$:	Calc. % :	C 17,31	H 0,87	N 4,04	O 4,61	I 73,17
	Tr. :	17,5	1,0	4,1	4,7	73,4

- 3,8 g d'*iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-2* 19, F = 120°C (recristallisation dans le mélange éther-hexane (1/1)). Litt (7) : F = 118-120°C.

Analyse C_5H_4NOI :	Calc. % :	C 27,17	H 1,82	N 6,34	O 7,24	I 57,43
	Tr. :	26,9	1,8	6,4	7,5	57,3

- 1,5 g de l'aldéhyde de départ.

2 - par l'iode en présence d'oxyde mercurique.

L'iodation de 4,75 g (5/100 mole) de pyrrolecarbaldéhyde-2 est conduite comme celle de l'isomère β. Après addition de l'iode, on porte 15 mn à reflux. Le résidu obtenu est chromatographié sur acide silicique (éluant : éther-hexane (2/1)). On obtient après recristallisation :

- 560 mg de *diiodo-4,5 pyrrolecarbaldéhyde-2* 20.
- 140 mg de *diiodo-3,4 pyrrolecarbaldéhyde-2* 21, F = 218°C (recristallisé dans le mélange éthanol-eau (4/1)).

Analyse $C_5H_3NOI_2$:	Calc. % :	C 17,31	H 0,87	N 4,04	O 4,61	I 73,17
	Tr. :	17,2	0,8	4,1	4,8	72,9

- 1,98 g d'*iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-2* 19.
- enfin, 2,1 g de l'aldéhyde de départ.

3 - par le mélange iode-iodure de potassium.

A 4,75 g (5/100 mole) de pyrrolecarbaldéhyde-2 dans 150 cm^3 d'eau et 25 cm^3 d'éthanol, on ajoute une solution de 45 g d'iodure de potassium et 19 g d'iode (7,5/100 mole) dans 600 cm^3 d'eau. On porte 4 h à reflux, puis après refroidissement, on extrait à l'éther. La phase éthérée lavée au thiosulfate de sodium, au carbonate disodique, puis à l'eau, est séchée et le solvant évaporé. Le résidu est élué sur colonne d'acide silicique par le mélange éther-hexane (1/1). On isole trois fractions :

- la première fraction est à nouveau chromatographiée sur acide silicique (éluant : chlorure de méthylène-benzène (5/1)). On recueille ainsi après recristallisation dans le mélange éther-hexane (1/1) :

  - 300 mg de *diiodo-4,5 pyrrolecarbaldéhyde-2* 20.
  - et 380 mg d'*iodo-5 pyrrolecarbaldéhyde-2* 29, F = 94°C.

Analyse C_5H_4NOI :	Calc. % :	C 27,17	H 1,82	N 6,34	O 7,24	I 57,43
	Tr. :	27,5	1,9	6,2	7,3	57,4

- les deux dernières fractions permettent d'isoler successivement 1 g d'*iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-2* 19 et 2,9 g d'aldéhyde-2.

4 - par le mélange iode-acide iodique en excès.

9,5 g (0,1 mole) de pyrrolecarbaldéhyde-2 sont traités de façon similaire à celle signalée pour le même type d'iodation de l'isomère β (reflux : 8 h). Après extraction, le solide finalement obtenu est lavé plusieurs fois par l'éther, puis recristallisé dans le mélange éthanol-eau (10/1). On recueille 26 g de *triiodo-3,4,5 pyrrolecarbaldéhyde-2* 22, F = 256°C.

Analyse $C_5H_2NOI_3$:	Calc. % :	C 12,70	H 0,43	N 2,96	O 3,38	I 80,53
	Tr. :	12,6	0,4	3,1	3,3	80,6

Réduction du dérivé triiodé 22 par le nickel de Raney.

La réduction est effectuée dans les mêmes conditions que celle de l'isomère 18 : au départ de 4 g de triiodo-3,4,5 pyrrolecarbaldéhyde-2 et après 90 mn de reflux, le résidu finalement obtenu est élué sur colonne d'acide silicique par le mélange éther-hexane (2/1). On recueille après recristallisation :

- 200 mg du dérivé triiodé 22 de départ.
- 400 mg de *diiodo-3,4 pyrrolecarbaldéhyde-2* 21.
- 20 mg d'*iodo-3 pyrrolecarbaldéhyde-2* 23, F = 148°C (recristallisation dans le mélange éther-hexane (2/1)).

Analyse C_5H_4NOI :	Calc. % :	C 27,17	H 1,82	N 6,34	O 7,24	I 57,43
	Tr. :	27,4	1,8	6,5	7,3	57,2

- 200 mg de pyrrolecarbaldéhyde-2.

e) Introduction d'un groupe formyle au départ d'iodopyrroles.

Réduction du tétraiodopyrrole.

1 - par action du n-butyllithium.

Une suspension de 120 g (0,21 mole) de tétraiodopyrrole dans 500 cm^3 d'éther anhydre est additionnée de 49 g (0,42 mole) de tétraméthyléthylènediamine. A -70°C et sous atmosphère d'azote, on ajoute goutte à goutte, 0,45 mole de *n*-butyllithium en solution éthérée. L'addition terminée, l'agitation est poursuivie durant 2 heures à -70°C et, après retour à la température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur un bain d'eau glacée. La phase aqueuse est décantée puis extraite à l'éther. Les phases éthérées sont réunies, traitées par l'acide chlorhydrique *N* jusqu'à pH 4, lavées par une solution de thiosulfate de sodium, puis à l'eau jusqu'à neutralité et séchées.

Le résidu obtenu après évaporation du solvant est chromatographié sur colonne d'acide silicique (éluant : éther-hexane (1/3)). On recueille dans l'ordre :

- 950 mg de *diiodo-2,5 pyrrole*, 33, F = 112°C (après recristallisation dans l'hexane).

Analyse $C_4H_3NI_2$:	Calc. % :	C 15,07	H 0,95	N 4,39	I 79,60
	Tr. :	15,1	0,9	4,4	78,5

- 450 mg de *triiodo-2,3,5 pyrrole*, 31, F = 74°C (après recristallisation dans l'hexane).

Analyse $C_4H_2NI_3$:	Calc. % :	C 10,80	H 0,45	N 3,15	I 85,60
	Tr. :	10,8	0,5	3,2	84,9

- 1,6 g de *diiodo-2,4 pyrrole*, 32, F = 99°C (après recristallisation dans le mélange hexane-benzène (2/1)).

Analyse $C_4H_3NI_2$:	Calc. % :	C 15,07	H 0,95	N 4,39	I 79,60
	Tr. :	15,1	0,9	4,3	79,0

- 9,7 g de *triiodo-2,3,4 pyrrole*, 30, F = 164°C (après recristallisation dans le mélange hexane-benzène (1/2)).

Analyse $C_4H_2NI_3$:	Calc. % :	C 10,80	H 0,45	N 3,15	I 85,60
	Tr. :	10,9	0,4	3,1	85,0

- enfin 1,2 g de *diiodo-3,4 pyrrole*, 34, F = 40°C (après recristallisation dans l'éther de pétrole).

Analyse $C_4H_3NI_2$:	Calc. % :	C 15,07	H 0,95	N 4,39	I 79,60
	Tr. :	15,2	1,0	4,4	79,4

La stabilité des différents iodopyrroles obtenus, en particulier celle des dérivés diiodés, est assez faible : aussi l'analyse de l'iode doit-elle être effectuée très rapidement et conduit-elle toujours à un léger défaut d'iode.

2 - *par action du zinc et de l'acide acétique*.

A une suspension de 57 g (0,1 mole) de tétraiodopyrrole dans 300 cm^3

d'acide acétique, on ajoute par fractions 60 g de poudre de zinc. L'addition terminée, l'agitation est maintenue 5 h à température ambiante ; puis on verse sur un bain d'eau glacée et on extrait au chloroforme. La phase chloroformique est traitée au carbonate disodique, puis lavée à l'eau et séchée. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié sur colonne d'acide silicique (éluant : éther-hexane (1/1)). On isole ainsi, après recristallisation dans l'éther de pétrole, 12 g de diiodo-3,4 pyrrole, 34, F = 40°C.

Iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-3, 16.

A -70°C et sous atmosphère d'azote, une solution de 8 g (2,5/100 mole) de diiodo-3,4 pyrrole et 5,8 g (5/100 mole) de tétraméthyléthylènediamine dans 100 cm^3 d'éther anhydre est additionnée, goutte à goutte et sous agitation, de 5/100 mole d'une solution éthérée de *n*-butyllithium. L'addition terminée, la température est maintenue durant 2 h à -70°C. On ajoute ensuite goutte à goutte et à cette même température, une solution de 10 g de diméthylformamide dans 50 cm^3 d'éther anhydre. On maintient l'agitation durant 1 h à -70°C après la fin de l'addition.

Le mélange réactionnel est ensuite versé sur de l'eau glacée et, après décantation, on extrait au chloroforme. Les phases organiques sont réunies, lavées jusqu'à pH 3 par l'acide chlorhydrique 0,1 *N*, puis à l'eau jusqu'à neutralité et séchées. Le résidu obtenu après évaporation des solvants est élué sur colonne d'acide silicique par le mélange chloroforme-acétone (2/1). Après recristallisation dans le benzène, on recueille 2,5 g d'iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-3, 16, F = 128°C.

Le produit ainsi obtenu est identique à celui qui peut être isolé après iodation de l'aldéhyde-3 : le mélange fond sans dépression et les deux composés présentent les mêmes caractéristiques RMN.

Iodo-3 pyrrolecarbaldéhyde-2, 23.

Sous atmosphère d'azote, un mélange de 6,7 g (0,1 mole) de pyrrole et 23,2 g (0,2 mole) de tétraméthyléthylènediamine dans 50 cm^3 d'éther anhydre, est additionné, goutte à goutte, au reflux de l'éther et sous bonne agitation, de 160 cm^3 de solution éthérée 1,24 *N* de *n*-butyllithium.

L'addition terminée, le reflux est maintenu durant 1 h.

La solution est alors refroidie à -70°C et on ajoute par petites portions 25,4 g (0,1 mole) d'iode. On maintient à -70°C pendant 2 h puis on laisse la température du mélange réactionnel revenir vers 0°C. On verse alors, goutte à goutte, 100 cm^3 d'eau. La phase éthérée est décantée, la phase aqueuse extraite par deux fois 50 cm^3 d'éther. Les phases éthérées sont réunies, lavées à l'eau, puis au thiosulfate de sodium, enfin à nouveau à l'eau jusqu'à neutralité.

La solution éthérée (concentrée à environ 100 cm^3) est traitée par 8 g de diméthylformamide et 17 g d'oxychlorure de phosphore selon la méthode classique (19).

L'analyse chromatographique sur couche mince du résidu obtenu après évaporation des solvants montre la présence de nombreux iodoaldéhydes pyrroliques. Par chromatographies successives sur acide silicique (éluant : éther-hexane (2/1)) on peut isoler :

- 3,3 g d'aldéhyde iodé 23
- et 3 g de pyrrolecarbaldéhyde-2.

f) Halogénation de (méthyl-1) pyrrolecarbaldéhydes-2.

Chloration du pyrrolecarbaldéhyde-2.

1 - par le chlorure de sulfuryle.

4,75 g (5/100 mole) de pyrrolecarbaldéhyde-2 sont traités selon HODGE *et al.* (6) et on isole un solide qui est élué sur colonne d'acide silicique par le mélange éther-hexane (2/1). On recueille :

- après recristallisation dans le mélange éther-hexane (1/1), 200 mg de *dichloro-4,5 pyrrolecarbaldéhyde-2* 28, F = 148°C. Litt. (7) : F = 143,5-145°C.

- après recristallisation dans l'hexane, 2,2 g de *chloro-5 pyrrolecarbaldéhyde-2* 27, F = 100°C. Litt. (6) : F = 112-113°C.

Analyse C_5H_4NOCl :						
Calc. % :	C 46,36	H 3,11	N 10,81	O 12,35	Cl 27,37
Tr. :	46,5	3,3	11,0	12,2	27,3

- après recristallisation dans le mélange éther-hexane (1/1), 1,0 g de *chloro-4 pyrrolecarbaldéhyde-2* 26, F = 132°C. Litt. (7) : F = 129-129,5°C.

- enfin 1,7 g d'aldéhyde-2.

2 - *par le t-butylhypochlorite.*

A une solution de 4,75 g de pyrrolecarbaldéhyde-2 dans 200 cm^3 de tétrachlorure de carbone refroidie à 0°C, on ajoute, goutte à goutte et sous agitation, une solution de 5,42 g de *t*-butylhypochlorite dans 100 cm^3 de tétrachlorure de carbone. Après 3 h d'agitation, le solvant est évaporé et le résidu chromatographié (éluant : éther-hexane (2/1)). On obtient après recristallisation :

- 220 mg de *dichloro-4,5 pyrrolecarbaldéhyde-2* 28.
- 1,7 g de *chloro-5 pyrrolecarbaldéhyde-2* 27.
- 1,4 g de *chloro-4 pyrrolecarbaldéhyde-2* 26.
- et 1,55 g de pyrrolecarbaldéhyde-2.

Iodation du méthyl-1 pyrrolecarbaldéhyde-2.

L'iodation du N-méthyl pyrrolecarbaldéhyde-2 par le mélange iode - acide iodique est réalisée de façon identique à celle du pyrrolecarbaldéhyde-2. Au départ de 5,45 g de N-méthyl pyrrolecarbaldéhyde-2 et après chromatographie sur acide silicique (éluant : chloroforme-benzène (2/1)), on isole :

- 870 mg de *diiodo-4,5 méthyl-1 pyrrolecarbaldéhyde-2* 25, F = 156°C (après recristallisation dans l'éther-hexane (2/1)).

Analyse $C_6H_5NOI_2$:	Calc. % :	C 19,97	H 1,39	N 3,88	O 4,43	I 70,33
	Tr. :	20,2	1,4	3,7	4,5	70,0

- 3,5 g d'*iodo-4 méthyl-1 pyrrolecarbaldéhyde-2* 24, F = 68°C (après recristallisation dans l'éther-hexane (2/1)).

Analyse C_6H_6NOI :	Calc. % :	C 30,66	H 2,57	N 5,96	O 6,81	I 54,00
	Tr. :	30,9	2,7	5,7	7,0	53,9

- enfin 1,5 g de méthyl-1 pyrrolecarbaldéhyde-2.

2°) SPECTROSCOPIE RMN.

Les spectres ont été obtenus avec le même appareillage et dans les mêmes conditions que celles indiquées dans l'étude des nitroaldéhydes pyrroliques.

3°) POLAROGRAPHIE.

Les polarogrammes ont été enregistrés sur un polarographe RADIOMETER à deux électrodes, type PO_4, à enregistrement automatique. L'amortissement du galvanomètre a été fixé à sa valeur minimale ; les potentiels sont mesurés par rapport à l'électrode au calomel saturé.

Le capillaire utilisé présentait les caractéristiques suivantes :

débit du capillaire (dans l'air) : 2,88 mg/s

temps de chute du mercure, en circuit fermé, dans l'eau distillée :3,1 s.

Les composés étudiés ont été dissous dans un mélange hydroalcoolique à 50% d'éthanol. Les tampons utilisés entre pH 2 et pH 12 étaient du type BRITTON-ROBINSON. Le sel de fond était du chlorure de sodium à la concentration de $0,1$ mole.l^{-1}.

Aux pH inférieurs à 2, des solutions d'acide chlorhydrique, sulfurique ou perchlorique, à concentration convenable, ont été utilisées. Les pH supérieurs à 12 ont été obtenus à l'aide de solutions aqueuses de soude.

Les solutions ont été désoxygénées par barbotage d'azote pendant 10 mn et les mesures ont été effectuées à température constante (25°C).

La hauteur des vagues (i) a été exprimée en microampères.

BIBLIOGRAPHIE

(1) M. FARNIER et P. FOURNARI, *C.R. Acad. Sci.*, 1971, 273, 919.

(2) C.E. LOADER et H.J. ANDERSON, *Tetrahedron*, 1969, 25, 3879.

(3) R. GUILARD, P. FOURNARI et M. PERSON, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 4121.

(4) H.J. ANDERSON et H. NAGY, *Canad. J. Chem.*, 1972, 50, 1961.

(5) R. GUILARD, *Thèse*, Dijon, 1971.

(6) P. HODGE et R.W. RICKARDS, *J. chem. Soc.*, 1965, p. 459.

(7) P.E. SONNET, *J. org. Chem.*, 1972, 37, 925.

(8) I.J. RINKES, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1941, 60, 303.

(9) K. SCHOFIELD, *Hetero-aromatic nitrogen compounds. Pyrroles and pyridines*, Butterworths, London, 1967, p. 77 et 100.

(10) R.J. MOTEKAITIS, D.H. HEINERT et A.E. MARTELL, *J. org. Chem.*, 1970, 35, 2504.

(11) A. TREIBS et H.G. KOLM, *Ann. Chem.*, 1958, 614, 176.

(12) H.D. HARTOUGH, *The chemistry of Heterocyclic compounds. Thiophene and its derivatives*, Interscience Publishers, New York, 1952, p. 210.

(13) D.A. SHIRLEY, B.H. GROSS et P.A. ROUSSEL, *J. org. Chem.*, 1955, 20, 225.

(14) N. GJOS et S. GRONOWITZ, *Acta chem. scand.*, 1971, 25, 2596.

(15) P.E. SONNET, *J. Heterocyclic Chem.*, 1973, 10, 113.

(16) M. PERSON, R. GUILARD et P. FOURNARI, *C.R. Acad. Sci.*, 1967, 264, 1727.

(17) M. PERSON et R. MORA, *Bull. Soc. chim.*, 1973, p. 521 et 528.

(18) P. FOURNARI, M. FARNIER et C. FOURNIER, *Bull. Soc. chim.*, 1972, p. 283.

(19) *Organic syntheses*, John Wiley and Sons, 1956, 36, 74.

Dialdéhydes pyrroliques

Lors de nos premiers essais en vue d'accéder aux dialdéhydes pyrroliques, seul l'isomère 2-4 avait été signalé (1), mais ce composé n'avait été obtenu qu'en quantités minimes. Ainsi que nous l'avons mentionné, au cours de nos recherches pour améliorer le rendement en aldéhyde-3, nous avons - de même que LOADER *et al.* (1) - noté que la réduction du formyl-4 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle pouvait conduire au dialdéhyde-2,4, la proportion de ce dialdéhyde restant toutefois assez faible (voir page 6) en raison des difficultés de contrôle de la réaction.

Nous avons donc recherché d'autres voies d'accès, telles :

- la bis formylation d'un ester ou la formylation d'un ester aldéhyde,
- la réduction sélective de diesters ou d'aldéhydes esters,
- la bis formylation de dérivés diiodés.

Ces différentes méthodes ont été mises en oeuvre et nous exposerons successivement les résultats que nous avons obtenus avec chacune d'elles.

I - SYNTHESES.

1) par formylation d'esters.

Les essais effectués en vue de l'obtention de l'aldéhyde-3 avaient montré que la formylation d'un ester pouvait être réalisée avec un très bon rendement, et nous avons pensé qu'il serait peut être possible de fixer en une seule opération deux groupes formyle sur un même ester pyrrolique.

Nous avons utilisé le pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle qui, d'après nos résultats antérieurs (voir page 6) devait raisonnablement conduire au diformyl-4,5 pyrrole. Les réactions ont été conduites selon les modalités opératoires décrites

pour la monoformylation de l'ester en employant et le diméthylformamide en présence d'oxychlorure de phosphore et l'oxyde de dichlorométhyle et de méthyle ce, soit dans les proportions stoechiométriques pour une bis formylation, soit en utilisant un excès des réactifs par rapport à ces quantités. Mais quel qu'ait été le réactif mis en oeuvre, les produits finalement isolés sont les formyl-4 et 5 pyrrolecarboxylates-2 d'éthyle qui se forment lors de la monoformylation.

Ce résultat pouvait s'interpréter par l'impossibilité de fixer deux groupes formyle mais il pouvait tenir aussi au fait que l'introduction du deuxième groupe formyle s'effectuait très lentement et dans cette hypothèse l'ester dialdéhyde ne pouvait alors apparaître qu'en trop faibles quantités pour que la formation de ce produit puisse être mise en évidence. Afin de vérifier la validité de cette deuxième éventualité nous avons traité l'un et l'autre des esters aldéhydes-2,5 et 2-4 selon les deux méthodes précédentes : les composés pyrroliques sont restés inaltérés.

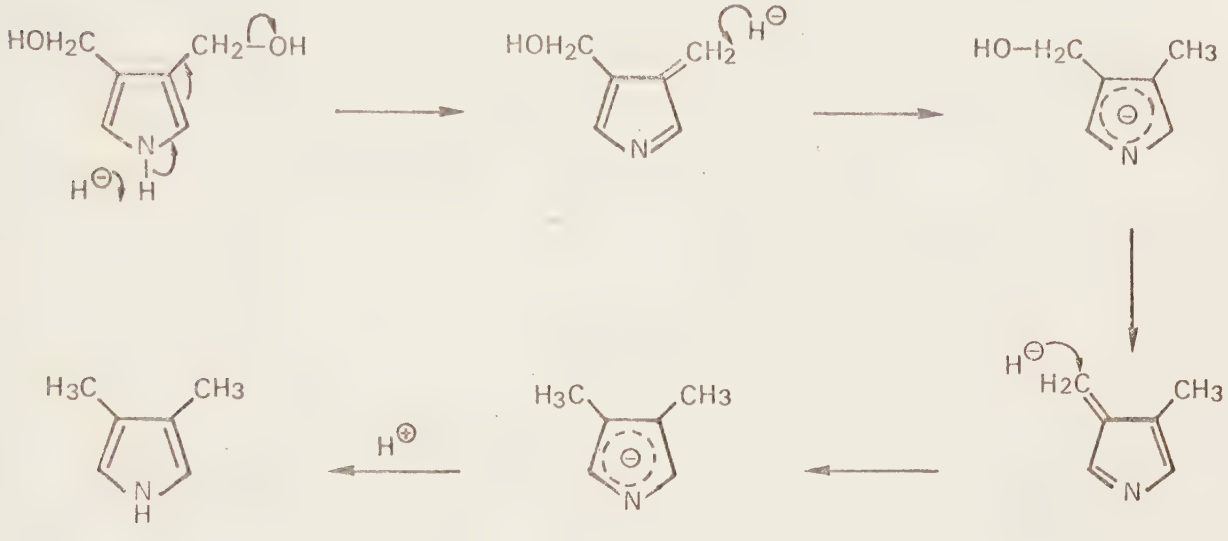
Nous avons alors pensé pouvoir accèder aux dialdéhydes recherchés par réduction sélective de diesters ou d'aldéhydes esters.

2) par réduction d'esters.

Le passage diester → dialdéhyde a été couramment utilisé en séries furannique (2), pyridinique (3) et même, plus récemment, N-méthylpyrrolique (4) : dans ce dernier cas, et à partir du méthyl-1 pyrroledicarboxylate-3,4 de diéthyle il se forme électivement le dialcool correspondant qui, oxydé, conduit au méthyl-1 pyrroledicarbaldéhyde-3,4.

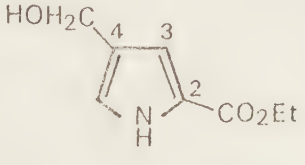
Nous avons tenté cette transformation sur le pyrroledicarboxylate-3,4 de diéthyle qui est aisément accessible par synthèse totale (5), la réaction observée peut être ainsi traduite :

La réduction ne s'arrête donc pas au stade dialcool et pour expliquer la formation du diméthyl-3,4 pyrrole, on peut envisager un mécanisme du même type que celui proposé pour la réduction de composés pyrroliques monocarbonylés (aldéhydes, cétones, acides ou esters) en les dérivés alkylés correspondants [(6), (7)]. Ce mécanisme - schématisé ci-dessous - envisage la participation de l'hydrogène iminique dans le passage hydroxyméthyle → méthyle :

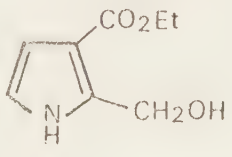


Nous avons pensé éliminer ce phénomène secondaire en mettant en oeuvre l'hydroxyméthyl-1 pyrroledicarboxylate-3,4 de diéthyle, connu (7), et pour lequel la substitution du groupe hydroxyméthyle par l'hydrogène est aisée (7). La réduction du diester pouvait alors conduire au trihydroxyméthyl-1,3,4 pyrrole, précurseur du dialcool recherché, mais il y a d'abord rupture entre l'azote et le groupe hydroxyméthyle.

Cet insuccès nous a alors incité à utiliser un aldéhyde ester dans l'espoir que la tautomérie précédemment envisagée intéresserait uniquement le groupe formyle qui, en série pyrrolique, paraît pouvoir passer [(6), (8)] sous la forme hydroxyméthylénique. Par réduction (hydrure double d'aluminium et de lithium), l'aldéhyde-4 ester-2 et l'aldéhyde-2 ester-3 donnent naissance aux esters alcools correspondants 1 et 2 (Rendements respectifs : 74 et 48%).



1



2

Compte tenu des résultats auxquels conduit la réduction des diesters, la formation des esters alcools 1 et 2 pourrait paraître surprenante, mais les conditions expérimentales sont très différentes : les esters aldéhydes ont été traités à basse température (-40 et -70°C pour accéder respectivement à 1 et 2) alors que le diester-3,4 l'a été au reflux du solvant, le diester restant inaltéré lorsqu'on opère à température plus basse.

Les divers essais effectués à partir d'esters pyrroliques s'étant avérés infructueux, nous avons cherché à utiliser des iodopyrroles en tant que précurseurs de dialdéhydes.

3) à partir de dérivés iodés.

En séries thiophénique (9) et furannique (10) les dialdéhydes sont aisément accessibles au départ de dérivés halogénés (bromés ou iodés) par l'intermédiaire d'organolithiens. Nous avons tenté d'appliquer cette méthode au diiodo-3,4 pyrrole qui, ainsi que nous l'avons indiqué précédemment (page 41), peut être préparé en quantités relativement importantes. Mais quelles qu'aient été les modalités opératoires utilisées (variations de la proportion et de la nature (*n*-butyllithium, méthyllithium, en présence ou non de tétraméthyléthylènediamine) de l'organométallique) nous n'avons pu former de dilithien et le seul iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-3 a pu être isolé.

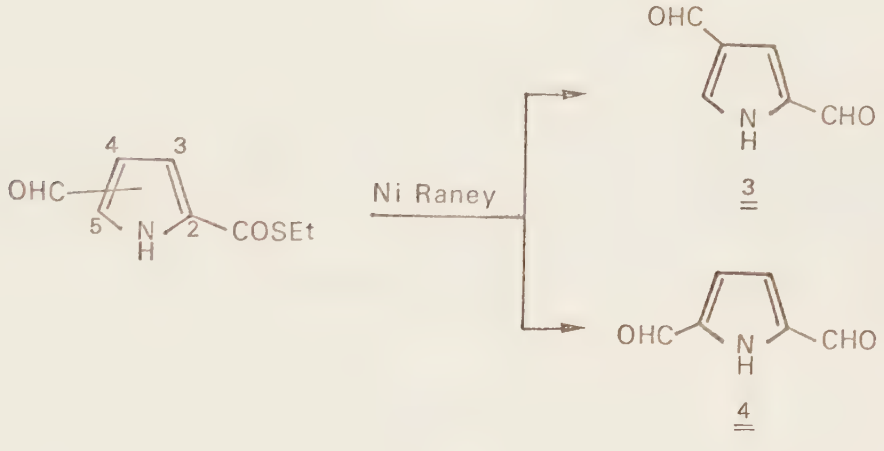
Ce résultat n'est pas unique en série hétérocyclique et, pour obtenir un dialdéhyde, est alors généralement mis en oeuvre un halogénoaldéhyde, mais il faut alors masquer le carbonyle ce qui, nous l'avons maintes fois signalé, paraissait impossible en série pyrrolique. Or, comme nous l'indiquons ultérieurement, nous avons observé que, pour un certain nombre d'esters ou thioesters aldéhydes, le groupe formyle peut être bloqué à l'état de thioacétal. Nous avons alors - postérieurement - cherché à thioacétaliser l'iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-3 : l'action du thioéthanol (en présence de chlorure de thionyle) sur l'iodoaldéhyde entraîne une carbonisation du dérivé pyrrolique.

Les résultats des divers essais précédents ne semblaient guère

laisser d'autres voies d'accès aux dialdéhydes pyrroliques que la réduction de thioesters aldéhydes, méthode éventuellement applicable aux dithioesters.

4) à partir de thioesters.

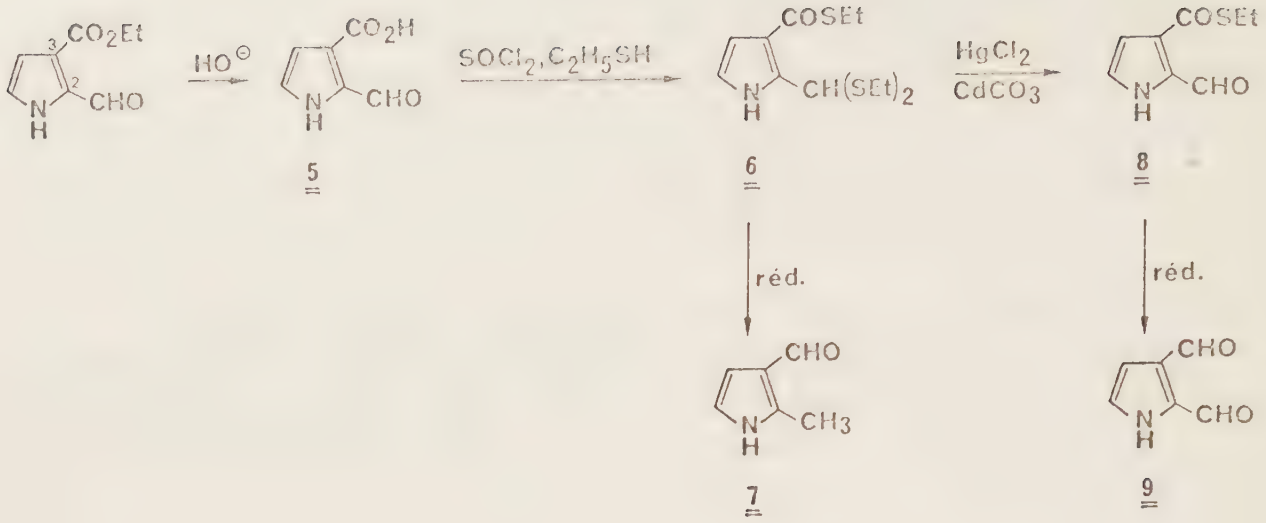
Nous avons indiqué (voir page 6) que la formylation du pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle permettait d'introduire un groupe formyle en positions 4 et 5 ce, avec d'excellents rendements. Ces deux thioesters aldéhydes ont été réduits par le nickel de Raney et ont conduit aux dialdéhydes-2,4, 3, et 2-5, 4, correspondants avec des rendements respectifs de 19 et 25% :



De même que la réduction de l'aldéhyde thioester 2-4 donne également naissance à l'aldéhyde-3, celle de son isomère 2-5 conduit non seulement au dialdéhyde 4 (dont la synthèse a été indiquée parallèlement d'une part, selon une méthode différente, par BERGMAN (11), d'autre part, et selon la même voie, par CRESP *et al.* (12)) mais aussi à l'aldéhyde-2 (Rdt : 45%).

Notons enfin que, très récemment (13), CRESP *et al.* ont signalé la présence de faibles quantités des dialdéhydes 2-5 et 2-4 lors d'une formylation directe du pyrrole.

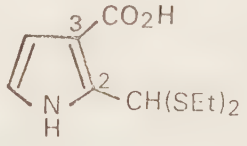
Le dialdéhyde-2,3, 9, a été synthétisé par la même méthode, appliquée au thioester aldéhyde-3,2, 8. Les diverses transformations réalisées peuvent être ainsi schématisées :



L'obtention de l'acide formyl-2 pyrrolecarboxylique-3, 5, s'effectue aisément (Rdt : 90%) par hydrolyse alcaline de l'ester aldéhyde, connu (14).

Lorsqu'on traite l'acide aldéhyde 5 par le chlorure de thionyle et le thioéthanol, on obtient :

- soit l'acide ((bis-éthylthio)méthyl)-2 pyrrolecarboxylique-3, 10 ,



10

lorsqu'on ajoute le chlorure de thionyle à une suspension de l'acide aldéhyde 5 dans le thioéthanol (Rdt : 80%) ;

- soit le ((bis-éthylthio)méthyl)-2 pyrrolethiocarboxylate-3 d'éthyle, 6, lorsque le composé 5, en solution dans le benzène, est traité successivement par le chlorure de thionyle et par un excès d'une solution pyridinique de thioéthanol (Rdt : 42%). Notons qu'au cours de cette réaction, il se forme d'abord du thioester aldéhyde 8 (mais en quantités très faibles), puis le thioester thioacétal 6.

La réduction (nickel de Raney) du thioester thioacétal 6 conduit (Rdt : 20%) au méthyl-2 pyrrolecarbaldéhyde-3, 7, qui, à notre connaissance,

n'a pas été signalé.

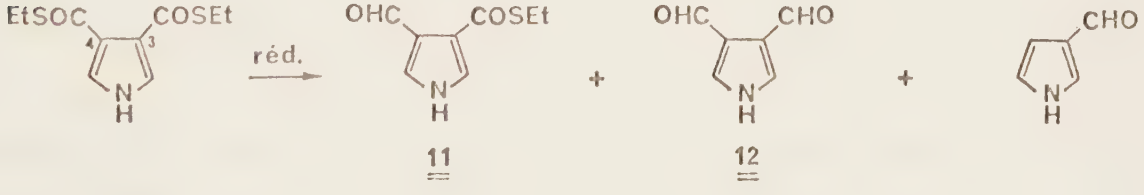
Pour accéder au dialdéhyde-2,3, il est donc nécessaire d'opérer la réduction au départ d'un produit porteur d'un groupe formyle libre. L'hydrolyse du thioacétal est aisément réalisée selon BAXTER *et al.* (15) et le formyl-2 pyrrole-thiocarboxylate-3 d'éthyle, 8, est obtenu avec un rendement de 87%.

Comme pour ses isomères, la réduction de ce thioester aldéhyde donne naissance à divers produits dans les proportions suivantes :

- dialdéhyde-2,3 : 25%
- aldéhyde-3 : 32%
- aldéhyde-2 : 43%,

le rendement global étant de 26% par rapport à la quantité de thioester aldéhyde 8 qui a réagi.

A priori, le dialdéhyde-3,4 devait pouvoir être obtenu par la même méthode, mais ni l'ester ni le thioester aldéhyde-3,4 ne paraissaient d'un accès aisé. Aussi, avons-nous réduit le dithioester-3,4 obtenu par une méthode voisine de celle récemment signalée par GROVES *et al.* (7) ; les résultats obtenus peuvent être traduits de la façon suivante :



11 12

Les proportions relatives du thioester aldéhyde 11, du dialdéhyde 12 et de l'aldéhyde-3 sont respectivement 10, 11 et 79% et le rendement global (par rapport à la quantité de dithioester qui a réagi) est de 20%.

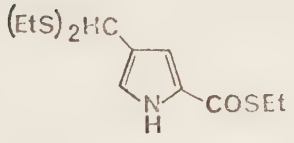
La synthèse du dialdéhyde-2,3 passe par l'intermédiaire du thioester thioacétal 6 et la transformation acide aldéhyde → thioester thioacétal nous est apparue à la fois curieuse et riche de promesses :

- curieuse, car en série pyrrolique, il est exceptionnel * qu'un aldéhyde donne les produits d'addition classiques : hydrates, acétals, dioxolannes... auquels conduisent généralement les dérivés hétérocycliques (en effet, comme nous l'avons déjà signalé (voir page 35) seul le blocage du groupe formyle du thioester aldéhyde 2-4 a pu être réalisé (16) par passage au dioxolanne) ;

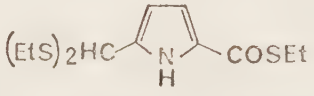
- riche de promesses, car nous pouvions alors espérer réaliser de nouvelles synthèses, ou même obtenir - mais avec de meilleurs rendements - les produits que nous avions déjà préparés à partir de dérivés pyrroliques porteurs d'un groupe aldéhyde libre.

Avant d'entreprendre de telles recherches, il apparaissait indispensable de vérifier la généralité de la réaction de thioacétalisation que nous avions observée fortuitement dans un cas particulier.

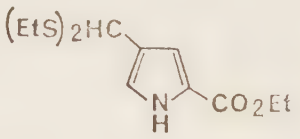
Nous avons mis en oeuvre les formyl-4 et 5 pyrrolethiocarboxylates-2 d'éthyle, le formyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle et le formyl-2 pyrrolecarboxylate-3 d'éthyle et obtenu les thioesters et esters thioacétals 13, 14, 15 et 16 correspondants :



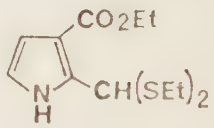
13



14



15



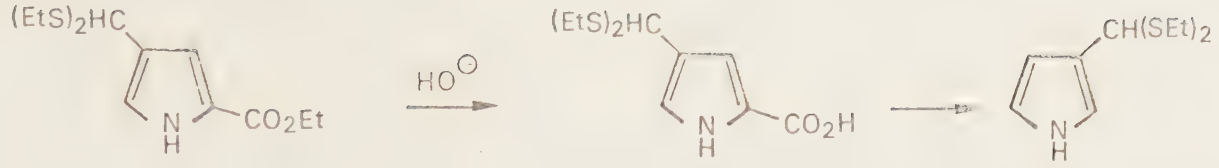
16

La thioacétalisation d'un aldéhyde ester ou thioester apparaît donc générale en série pyrrolique et les produits obtenus sont stables. Mais les dérivés les plus intéressants sont évidemment les thioacétals pyrroliques eux-mêmes.

Nous avons d'abord tenté d'obtenir le thioacétal-3 qui, *a priori*, devait être le plus stable, en réalisant la suite de transformations schématisée ci-après :

---

* H.J. ANDERSON (*communication privée*) a obtenu récemment les dithiolannes dérivés de l'aldéhyde-3 et de l'ester aldéhyde 2-4.



15 17 18

La saponification de l'ester thioacétal 15 conduit avec un bon rendement (82%) à l'acide thioacétal 17 (qui peut par ailleurs être obtenu dans de bonnes conditions (Rdt : 57%) par action du thioéthanol sur l'acide formyl-4 pyrrolecarboxylique-2) ; mais la décarboxylation n'a pu être réalisée qu'avec un très mauvais rendement et le thioacétal 18 n'apparaît que sous forme de traces.

Nous avons alors cherché à préparer le thioacétal par action directe du thioéthanol et du chlorure de thionyle sur l'aldéhyde-3 : le rendement est alors meilleur mais le produit, instable, n'a pu être isolé ; il est cependant possible de le purifier par chromatographie sur acide silicique et de le conserver un certain temps en solution dans un solvant organique. A défaut de pouvoir en obtenir les caractéristiques physiques et analytiques, nous avons pu relever le spectre RMN (à noter que nos essais sur l'aldéhyde-2 ont conduit à des échecs, le thioacétal correspondant apparaissant encore plus instable).

La possibilité de disposer du thioacétal de l'aldéhyde-3 en solution éthérée par exemple, nous a incité à tenter de fixer un atome de lithium en position 2. L'organométallique traité par l'iode ou le diméthylformamide pouvait alors permettre l'introduction en position 2 d'un atome d'iode ou d'un groupe formyle et l'on aurait alors disposé de nouvelles voies d'accès à l'iodo-2 pyrrolecarbaldéhyde-3 et au pyrroledicarbaldéhyde-2,3 que nous n'avions pu obtenir qu'en faibles quantités. Mais tous nos essais de métalation du thioacétal-3 en solution éthérée se sont révélés négatifs.

De l'ensemble de nos tentatives il résulte que, bien que le groupe formyle du pyrrolecarbaldéhyde-3 puisse être bloqué à l'état de thioacétal, cette possibilité ne paraît guère pouvoir être utilisée aux fins de réaliser des synthèses pour lesquelles la présence d'un carbonyle libre est particulièrement contraignante.

La structure de tous les produits obtenus au cours de nos recherches en vue d'accéder aux dialdéhydes pyrroliques s'établit sans difficulté par analyse des spectres RMN. Le cas des dialdéhydes (qui retenaient plus particulièrement notre intérêt) sera tout d'abord examiné.

1 - Dialdéhydes pyrroliques.

L'étude des spectres RMN de ces dérivés pyrroliques est facilitée par la connaissance des incréments apportés par un groupe formyle en position α ou β (voir page 12).

Sur le tableau I (page suivante) apparaissent les caractéristiques RMN observées pour les quatre dialdéhydes ainsi que les valeurs des glissements chimiques calculés à l'aide de la règle d'additivité. Notons que les résultats obtenus en utilisant le DMSO-d_6 comme solvant sont en bon accord avec ceux signalés pour le composé 3 par LOADER *et al.* (1) (solvant : acétone) et pour 4 par CRESP *et al.* (13) (solvant : $CDCl_3$).

A titre d'exemple la *figure* 1 reproduit le spectre du pyrroledicarbaldéhyde-2,3, 9 ;

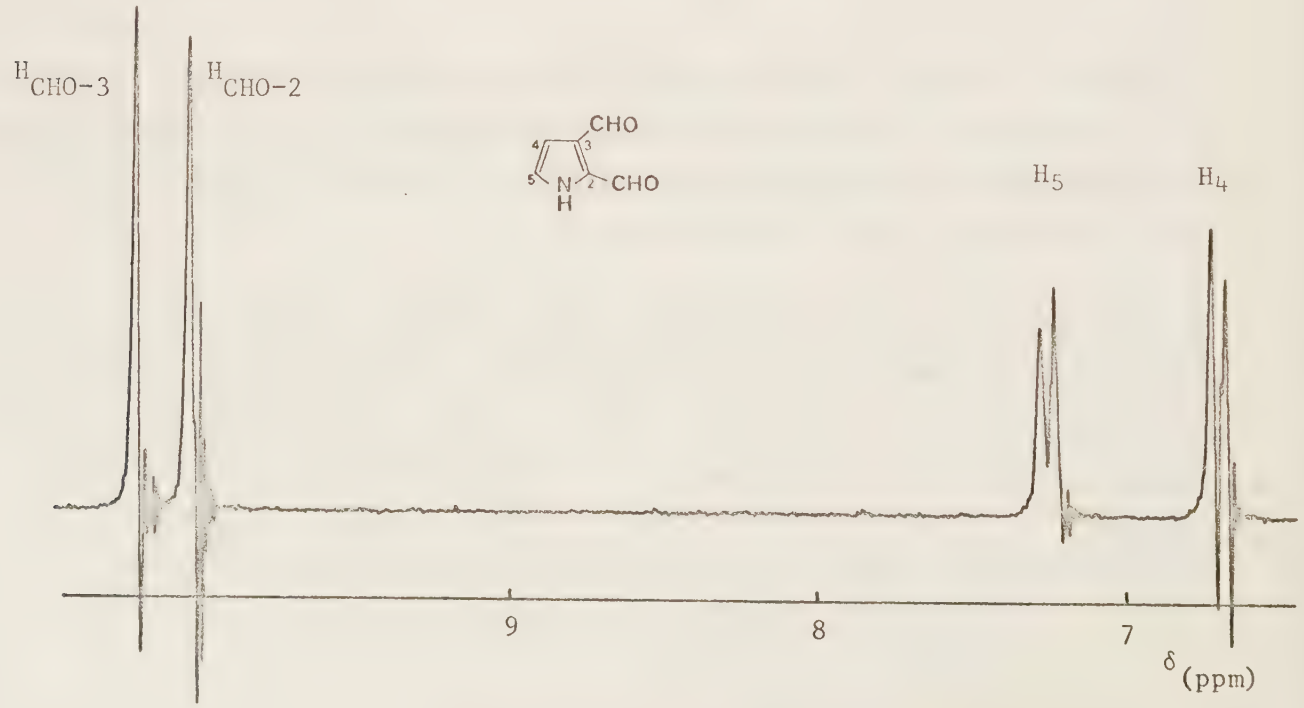
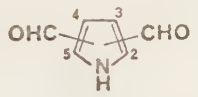
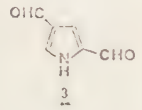
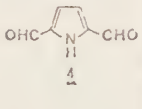
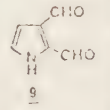
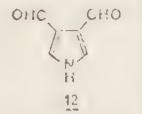


Figure 1 : Spectre RMN du pyrroledicarbaldéhyde-2,3, 9. (Solvant : DMSO-d_6)

TABLEAU I

Caractéristiques RMN des pyrroledicarbaldéhydes 

Composé	Protons du cycle pyrrolique												Protons aldéhydiques								Constantes de couplage * J (Hz)
	H_2			H_3			H_4			H_5			H_{CHO-2}		H_{CHO-3}		H_{CHO-4}		H_{CHO-5}		
	m/i	δ_{exp}	δ_{calc}	*m/i*	δ_{exp}	δ_{calc}	*m/i*	δ_{exp}	δ_{calc}	*m/i*	δ_{exp}	δ_{calc}	*m/i*	δ	*m/i*	δ	*m/i*	δ	*m/i*	δ	
 3				*d*/1	7,46	7,41				2*d*/1	8,01	8,11	*d*/1	9,67			*s*/1	9,85			J_{3-5} = 1,5
 4				*s*/2	7,13	7,23	*s*/2	7,13	7,23				*s*/2	9,81					*s*/2	9,81	
 9							*d*/1	6,72	6,69	*d*/1	7,27	7,39	*s*/1	10,10	*s*/1	10,28					J_{4-5} = 2,8
 12	*s*/2	7,73	7,79							*s*/2	7,73	7,79			*s*/2	10,10	*s*/2	10,10			

* Comme pour les nitro et iodoaldéhydes, les constantes de couplages proton aldéhydique-proton lié à un carbone cyclique ne figurent pas dans ce tableau.

on observe :

- deux doublets centrés à 6,72 et 7,27 ppm, signaux de résonance des protons H_4 et H_5,

- deux singulets à 10,10 et 10,28 ppm, attribuables aux protons des groupes formyle situés respectivement en 2 et en 3 (attribution basée sur les couplages proton aldéhydique-proton cyclique, couplages qui seront analysés dans la seconde partie).

2 - Autres dérivés disubstitués.

Les caractéristiques RMN observées pour les acides carboxyliques, esters et thioesters synthétisés ainsi que pour le méthyl-3 pyrrolecarbaldéhyde-2 sont reportées sur le tableau II (page suivante).

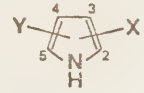
Les protons du groupe $-CH_2OH$ des deux esters alcools $\underline{1}$ et $\underline{2}$ donnent un spectre du type AB_2 (J_{AB} = 5,4 Hz pour $\underline{1}$ et 5,5 Hz pour $\underline{2}$).

Pour tous les thioacétals synthétisés - et comme attendu - les deux groupes SCH_2CH_3 sont énantiopiques (isochrones), mais les protons d'un groupe méthylène sont diastéréotopiques (non équivalents) : des systèmes ABX_3 sont alors observés (les valeurs indiquées dans le tableau II pour la partie AB ne correspondent qu'au centre du multiplet). A titre d'illustration est reporté sur la *figure* 2 (page 88) le spectre RMN du ((bis-éthylthio)méthyl)-2 pyrrolethiocarboxylate-3 d'éthyle, $\underline{6}$.

Les signaux observés pour les protons pyrroliques du thioester aldéhyde-3,4, $\underline{\underline{11}}$, ont été attribués aux protons H_2 et H_5 en utilisant la règle d'additivité et en prenant comme incréments du groupe formyle ceux qui figurent page 12 et pour incréments du groupe thioester ceux déterminés à partir du spectre du thioester aldéhyde 3-2, $\underline{8}$ et de celui du dithioester 3-4.

TABLEAU II

Caractéristiques RMN de pyrroles disubstitués



Composé	Nature et position de X	Nature et position de Y	Protons du cycle pyrrolique H_2		H_3		H_4		H_5		exocycliques de X				de Y					
			m/i	δ	*m*/i	δ	*m*/i	δ	*m*/i	δ	*m*/i	δ	*m*/i	δ	*m*/i	δ	*m*/i	δ	*m*/i	δ
1	CO_2Et-2	CH_2OH-4			2*d*/1	6,70			2*d*/1	6,87	*t*/3	1,27	*q*/2	4,22	*M*/2	4,32	*M*/1	4,73		
2	CO_2Et-3	CH_2OH-2					2*d*/1	6,34	2*d*/1	6,63	*t*/3	1,24	*q*/2	4,15	*M*/2	4,73	*M*/1	5,20		
	CO_2Et-3	CHO-2					*d*/1	6,62	2*d*/1	7,18	*t*/3	1,32	*q*/2	4,28	*d*/1	10,15				
5 *	CO_2H-3	CHO-2					*d*/1	6,65	2*d*/1	7,18					*d*/1	10,18				
6 *	COSEt-3	$CH(SEt)_2$-2					*d*/1	6,45	*d*/1	6,77	*t*/3	1,25	*q*/2	2,96	*t*/6	1,15	*M*/4	2,55	*s*/1	5,99
7 *	CH_3-2	CHO-3					*d*/1	6,33	*d*/1	6,68	*s*/3	2,46			*s*/1	9,96				
8	COSEt-3	CHO-2					*d*/1	6,71	2*d*/1	7,22	*t*/3	1,27	*q*/2	3,02	*d*/1	10,55				
10 *	CO_2H-3	$CH(SEt)_2$-2					*d*/1	6,30	*d*/1	6,67					*t*/6	1,14	*M*/4	2,51	*s*/1	6,11
	COSEt-3[a]	COSEt-4	*s*/2	7,53					*s*/2	7,53	*t*/6	1,22	*q*/4	2,92	*t*/6	1,22	*q*/4	2,92		
11	COSEt-3	CHO-4	*d*/1	7,70					2*d*/1	7,65	*t*/3	1,24	*q*/2	2,98	*d*/1	10,24				
13 *	COSEt-2	$CH(SEt)_2$-4			*d*/1	6,88			*d*/1	7,10	*t*/3	1,24	*q*/2	2,97	*t*/6	1,16	*M*/4	2,54	*s*/1	5,12
14 *	COSEt-2	$CH(SEt)_2$-5			*d*/1	6,86	*d*/1	6,20			*t*/3	1,24	*q*/2	2,97	*t*/6	1,15	*M*/4	2,56	*s*/1	5,21
15 *	CO_2Et-2	$CH(SEt)_2$-4			*d*/1	6,74			*d*/1	7,00	*t*/3	1,28	*q*/2	4,23	*t*/6	1,16	*M*/4	2,56	*s*/1	5,11
16	CO_2Et-3	$CH(SEt)_2$-2					*d*/1	6,32	*d*/1	6,70	*t*/3	1,26	*q*/2	4,19	*t*/6	1,14	*M*/4	2,52	*s*/1	6,02
17 *	CO_2H-2	$CH(SEt)_2$-4			*d*/1	6,70			*d*/1	6,95					*t*/6	1,16	*M*/4	2,56	*s*/1	5,11

M : Multiplet * ajout de D_2O

[a] valeurs en bon accord avec celles de ANDERSON (7)

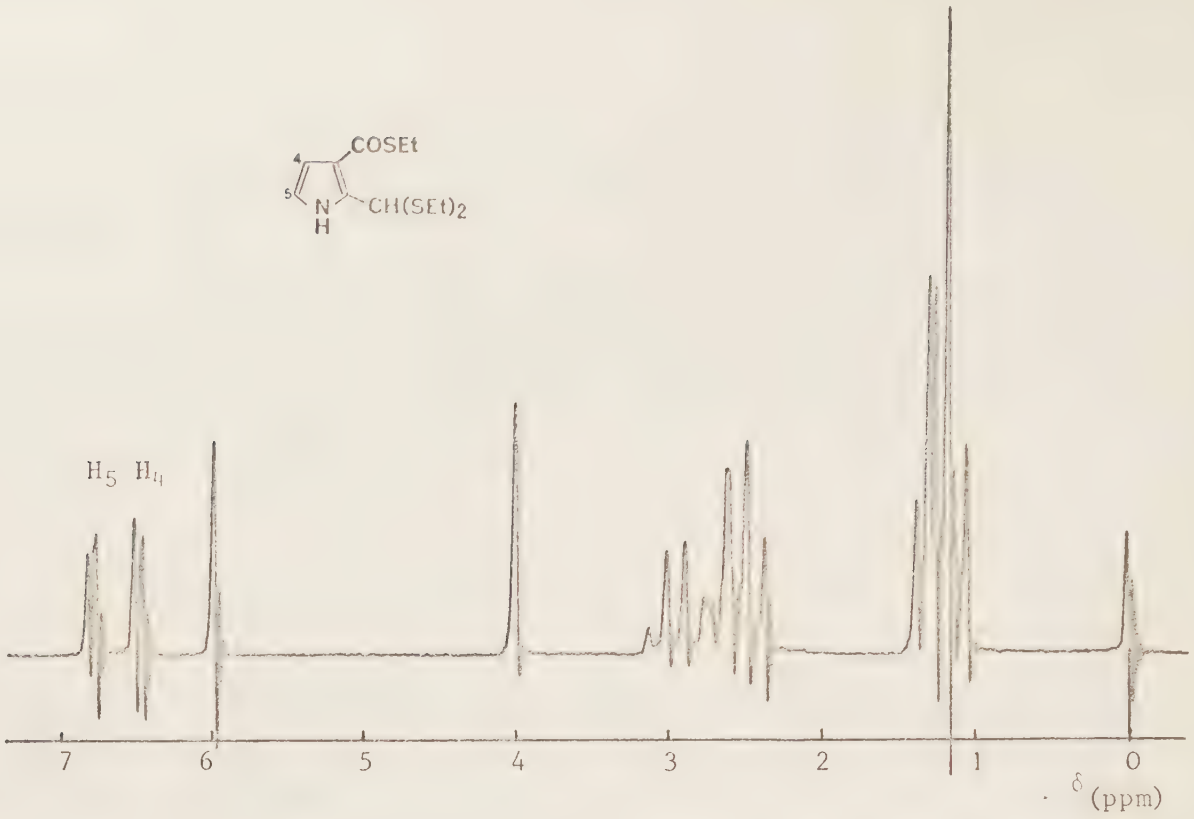


Figure 2 : Spectre RMN du [(bis-éthylthio)méthyl]-2 pyrrolethiocarboxylate-3 d'éthyle, 6. (Solvant : DMSO-d_6 additionné de D_2O)

3 - Thioacétal diéthylique du pyrrolecarbaldéhyde-3, 18.

Le spectre du produit formé après action du thioéthanol sur l'aldéhyde-3 est reproduit *figure* 3.

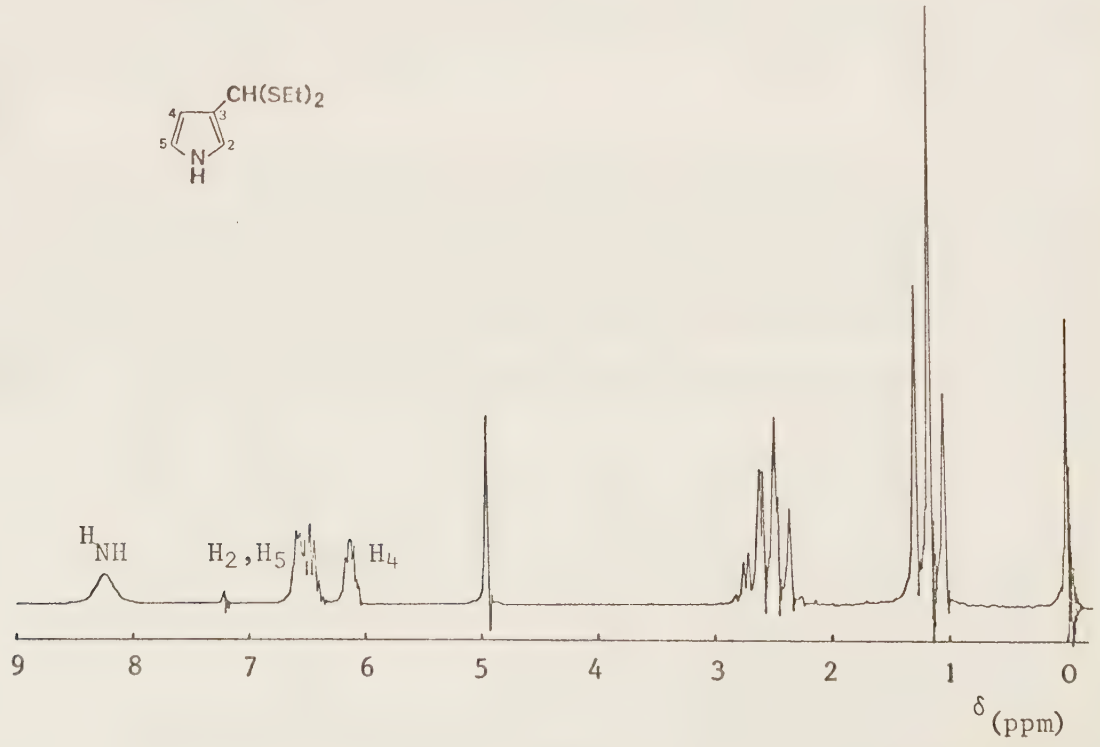


Figure 3 : Spectre RMN du thioacétal diéthylique du pyrrolecarbaldéhyde-3, 18. (Solvant : CCl_4).

La présence (en dehors des trois protons pyrroliques et du proton iminique) d'un singulet à 4,95 ppm et d'un système ABX_3 ne laisse aucun doute sur la structure de thioacétal de ce composé trop instable pour être isolé.

PARTIE EXPERIMENTALE

1°) SYNTHESES

a) Matières premières.

Les dérivés pyrroliques de départ ont été obtenus par des méthodes décrites par la littérature et citées en référence :

Formyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle (17), F = 105°C ; formyl-4 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle (17), F = 111°C ; formyl-5 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle (17), F = 70°C ; pyrrolecarbaldéhyde-3 [(1), (17)] F = 63°C ; acide formyl-4 pyrrolecarboxylique-2 (18), F = 220°C ; pyrroledicarboxylate-3,4 de diéthyle (5), F = 153°C.

Formyl-2 pyrrolecarboxylate-3 d'éthyle.

Ce composé a été préparé par synthèse totale selon la méthode décrite par BISAGNI *et al.* (14) en utilisant l'acétate d'α,β-dibromoéthyle mais nous avons amélioré le rendement en extrayant par l'éther le produit pâteux obtenu après action du diéthoxy-4,4 oxo-3 butanoate d'éthyle sur l'acétate d'α,β-dibromoéthyle. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée et évaporée. L'huile rouge résiduelle est éluée sur colonne d'acide silicique par le mélange chloroforme-acétone (9/1).

Au départ de 0,2 mole de chacun des réactifs, on recueille, après recristallisation dans le mélange benzène-hexane (1/1), 14,5 g de formyl-2 pyrrolecarboxylate-3 d'éthyle, F = 120°C, Rdt = 43% ; Litt. (14) F = 117,5°C, Rdt = 21%.

Acide pyrroledicarboxylique-3,4.

Ce diacide a été obtenu par hydrolyse du diester correspondant selon un mode opératoire voisin de ceux décrits dans la littérature [(5), (7)] :

On porte 2 h à reflux 47 g de diester-3,4 et 40 g de potasse dans 400 cm^3 d'eau. Après retour à la température ambiante, on acidifie par une solution glacée d'acide chlorhydrique 2 *N* ; le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau glacée et séché. On recueille ainsi 34 g de diacide (Rdt $\simeq$ 100%), F_{dec} > 295°C ; Litt. (5) F = 290-292°C, (7) F > 300°C.

Pyrroledithiocarboxylate-3,4 de diéthyle.

15,5 g (0,1 mole) de diacide-3,4 et 250 cm^3 de chlorure de thionyle sont portés 24 h à reflux. L'excès de chlorure de thionyle est distillé et le résidu repris par 200 cm^3 de benzène anhydre. Un mélange de 100 cm^3 de thioéthanol et 50 cm^3 de pyridine est ajouté goutte à goutte, à 0°C et sous agitation, à la solution benzénique précédente. L'addition terminée, l'agitation est maintenue 5 h à température ambiante, puis le mélange réactionnel est versé sur un bain d'eau glacée et extrait à l'éther. Les phases organiques sont lavées par une solution de soude à 5%, puis à l'eau jusqu'à neutralité, enfin séchées et évaporées. Le résidu est chromatographié sur acide silicique (éluant : chloroforme-acétone (9/1)). Après recristallisation dans le benzène, on isole 13,5 g de dithioester-3,4, F = 182°C.

Parallèlement à nos travaux, GROVES *et al.* (7) ont synthétisé ce composé (F = 179-180°C) par une méthode voisine de la nôtre.

b) Essais de synthèse de dialdéhydes par réduction d'esters.

Réduction du pyrroledicarboxylate-3,4 de diéthyle.

Sous atmosphère d'azote, une suspension de 5 g d'hydrure double d'aluminium et de lithium dans 500 cm^3 d'éther anhydre est portée à reflux, puis additionnée, par petites portions et au reflux de l'éther, de 10 g de diester-3,4. L'addition terminée, le reflux est maintenu 4 h. Puis à 0°C, on ajoute 200 cm^3 d'éther saturé d'eau; les solides résiduels sont éliminés par filtration et on lave abondamment avec de l'éther. Les phases éthérées sont amenées à neutralité, séchées et évaporées. Par distillation on recueille 800 mg de *diméthyl-3,4 pyrrole*,

F = 30°C, Eb_{110} = 105°C ; Litt. (19) : F = 33°C, Eb_{14} = 66°C.

Caractéristiques RMN ($CDCl_3$) : $H_{2(ou\ 5)}$: d/2 à 6,42 ; H_{CH_3} : s/6 à 2,02.

Réduction du formyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle.

A une suspension de 1 g d'hydrure double d'aluminium et de lithium dans 100 cm^3 de tétrahydrofuranne, on ajoute, par petites portions et à -40°C, 3,34 g (2/100 mole) d'ester aldéhyde-2,4. L'agitation est maintenue 1 h à -40°C après addition et on ajoute alors à cette température une solution de 20 cm^3 d'acide acétique, 20 cm^3 de tétrahydrofuranne et 5 cm^3 d'eau, puis on laisse revenir à température ambiante. Le précipité formé est éliminé par filtration, lavé à l'éther. L'ensemble des phases éthérées est traité au carbonate disodique, lavé à l'eau et séché. Le résidu obtenu par évaporation des solvants est élué sur colonne d'acide silicique par le mélange chlorure de méthylène-acétone (5/1). On recueille ainsi après recristallisation dans le benzène :

- 400 mg d'ester aldéhyde de départ,
- et 2,2 g d'*hydroxyméthyl-4 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle*, 1, F = 84°C.

Analyse $C_8H_{11}NO_3$:	Calc. % :	C 56,79	H 6,56	N 8,28	O 28,37
	Tr. :	56,6	6,5	8,2	28,3

Réduction du formyl-2 pyrrolecarboxylate-3 d'éthyle.

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la réduction de l'isomère 2-4, mais en opérant à -70°C au lieu de -40°C.

Au départ de 950 mg d'ester aldéhyde, on isole, après chromatographie sur acide silicique (éluant : chloroforme-acétone (5/1)) :

- 50 mg de produit de départ,
- et, après recristallisation dans le mélange éther de pétrole-éther (10/1), 460 mg d'*hydroxyméthyl-2 pyrrolecarboxylate-3 d'éthyle*, 2, qui cristallise avec de l'eau, F = 33°C.

Analyse $C_8H_{11}NO_3$, 1/2 H_2O : Calc. % : C 53,92 H 6,79 N 7,86 O 31,43
Tr. : 54,2 6,6 7,8 31,7

c) Synthèses à partir de thioesters.

Pyrroledicarbaldéhyde-2,4, 3.

La synthèse de ce composé a déjà été décrite (voir page 21).

Pyrroledicarbaldéhyde-2,5, 4.

Le mode opératoire est identique à celui signalé pour la réduction du thioester aldéhyde-2,4 (nickel de Raney en suspension dans l'acétone) (voir page 21).

Après chromatographie sur colonne d'acide silicique (éluant : éther-hexane (2/1)), et à partir de 5 g de formyl-5 pyrrolethiocarboxylate-2 d'éthyle on obtient, dans l'ordre d'élution :

- après recristallisation dans l'hexane, 1,5 g du thioester aldéhyde de départ,
- après recristallisation dans l'éther de pétrole, 800 mg de pyrrolecarbaldéhyde-2,
- enfin, après recristallisation dans le mélange éther-hexane (1/1), 600 mg de dialdéhyde-2,5, 4, F = 123°C; Litt. ((11),(12)) : F = 121-122°C.

Pyrroledicarbaldéhyde-2,3, 9.

La synthèse de ce dialdéhyde a été réalisée en quatre étapes.

1 - Hydrolyse du formyl-2 pyrrolecarboxylate-3 d'éthyle.

29 g d'ester aldéhyde-3,2, 15 g de potasse et 400 cm^3 d'eau sont portés 30 mn à reflux. Après refroidissement, on acidifie par une solution glacée d'acide chlorhydrique 2 *N*. L'acide, qui précipite, est filtré, lavé à l'eau glacée ; le filtrat, après extraction à l'éther et évaporation du solvant, abandonne

également de l'acide. Après recristallisation dans l'eau, on recueille ainsi 21,7 g d'*acide formyl-2 pyrrolecarboxylique-3*, 5, F = 245°C.

Analyse $C_6H_5NO_3$:	Calc. % :	C 51,73	H 3,62	N 10,07	O 34,57
	Tr. :	51,7	3,8	10,0	34,2

2 - *Action du thioéthanol sur l'acide précédent.*

α) *acide ((bis-éthylthio)méthyl)-2 pyrrolecarboxylique-3*, 10.

A une suspension de 695 mg (5.10^{-3} mole) d'acide formyl-2 pyrrolecarboxylique-3 dans 20 cm^3 de thioéthanol, on ajoute goutte à goutte, à -5°C et sous agitation, 1,5 cm^3 de chlorure de thionyle. L'addition terminée, l'agitation est maintenue 4 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est alors versé sur de la glace, puis extrait à l'éther ; la phase éthérée est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée et évaporée. Après recristallisation dans un mélange benzène-hexane (2/1), on isole 970 mg d'acide thioacétal 10, F = 153°C.

Analyse $C_{10}H_{15}NO_2S_2$:	Calc. % :	C 48,96	H 6,16	N 5,71	O 13,04	S 26,14
	Tr. :	48,7	6,1	5,6	13,3	26,3

β) *((bis-éthylthio)méthyl)-2 pyrrolethiocarboxylate-3 d'éthyle*, 6.

On porte 24 h à reflux et sous agitation un mélange de 3,5 g d'acide formyl-2 pyrrolecarboxylique-3, 10 cm^3 de chlorure de thionyle fraîchement distillé et 200 cm^3 de benzène anhydre. Après retour à la température ambiante, on ajoute goutte à goutte (en contrôlant la température qui ne doit pas dépasser 30°C) une solution formée de 40 cm^3 de thioéthanol et 20 cm^3 de pyridine. L'addition terminée, l'agitation est maintenue 24 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est alors versé sur de la glace, puis extrait à l'éther. La phase organique est traitée au carbonate disodique, lavée à l'eau et séchée. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est chromatographié sur acide silicique avec le benzène comme éluant. Après recristallisation dans le pentane, on recueille 3 g de thioester thioacétal 6, F = 29-30°C.

Analyse $C_{12}H_{19}NOS_3$:	Calc. % :	C 49,78	N 4,84	O 5,53	S 33,23
	Tr. :	49,8	5,0	5,5	33,4

3 - Hydrolyse du thioacétal.

A une solution de 5,8 g (2/100 mole) de thioester thioacétal 6 dans 100 cm^3 d'éthanol et 20 cm^3 d'eau, on ajoute 20 g de carbonate de cadmium. La suspension ainsi obtenue est additionnée, lentement et à température ambiante, d'une solution de 11,2 g de chlorure mercurique dans 150 cm^3 d'éthanol.

On maintient 24 h l'agitation, puis le solide résiduel est éliminé par filtration et le filtrat est extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée. Après purification sur acide silicique (éluant : chloroforme-acétone (9/1)) et recristallisation dans l'hexane, on obtient 3,2 g de *formyl-2 pyrrolethiocarboxylate-3 d'éthyle*, 8, F = 143°C.

Analyse $C_8H_9NO_2S$:	Calc. % :	C 52,44	H 4,95	N 7,64	O 17,46	S 17,50
	Tr. :	52,4	4,9	7,7	17,5	17,6

4 - Réduction du thioester aldéhyde 8.

Une suspension de 40 g de nickel de Raney dans 800 cm^3 d'acétone est agitée 10 mn puis additionnée de 4 g de thioester aldéhyde 8. L'agitation est maintenue 5 h à température ambiante. Après filtration et évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur colonne d'acide silicique (éluant : éther anhydre). On isole dans l'ordre d'élution :

- 500 mg de thioester aldéhyde de départ ;
- 200 mg de pyrrolecarbaldéhyde-2 ;
- 150 mg de *pyrroledicarbaldéhyde-2,3*, 9, F = 123°C (solvant de recristallisation : éther-hexane (1/2)).

Analyse $C_6H_5NO_2$:	Calc. % :	C 58,54	H 4,09	N 11,37	O 26,00
	Tr. :	58,8	4,1	11,5	26,0

- et 150 mg de pyrrolecarbaldéhyde-3.

Réduction du thioester thioacétal 6.

Le mode opératoire est identique à celui décrit par la réduction du thioester aldéhyde 8.

Au départ de 4 g de thioester thioacétal 6, et après chromatographie sur acide silicique (éluant : chloroforme-acétone (4/1)) et recristallisation dans le mélange hexane-benzène (2/1), on obtient 300 mg de *méthyl-2 pyrrolecarbaldéhyde-3*, 7, F = 122°C.

Analyse C_6H_7NO :	Calc. % :	C 66,04	H 6,47	N 12,83	O 14,66
	Tr. :	66,1	6,5	13,0	14,9

Pyrroledicarbaldéhyde-3,4, 12.

On opère comme pour la réduction du thioester aldéhyde 8 : 3,5 g de dithioester-3,4 dans 800 cm^3 d'acétone sont réduits par 40 g de nickel de Raney. Cette opération est répétée 10 fois (donc au total sur 35 g de dithioester) et après élution sur colonne d'acide silicique par le mélange chloroforme-acétone (2/1), on recueille :

- 3 g de dithioester de départ.
- 480 mg de *formyl-4 pyrrolethiocarboxylate-3 d'éthyle*, 11, F = 91°C (recristallisation dans l'hexane).

Analyse $C_8H_9NO_2S$:	Calc. % :	C 52,44	N 7,64	O 17,47	S 17,50
	Tr. :	52,4	7,5	17,4	17,3

- 2 g de pyrrolecarbaldéhyde-3 (recristallisation dans le tétrachlorure de carbone),
- et 350 mg de *pyrroledicarbaldéhyde-3,4*, 12, F = 192°C (recristallisation dans le benzène).

Analyse $C_6H_5NO_2$:	Calc. % :	C 58,54	H 4,09	N 11,37	O 26,00
	Tr. :	58,8	4,1	11,5	26,2

d) Thioacétalisations.

La thioacétalisation de divers aldéhydes esters ou thioesters a été réalisée selon la même méthode exposée dans un cas particulier :

((bis-éthylthio)méthyl)-2 pyrrolecarboxylate-3 d'éthyle, 16.

A une solution de 8,35 g (0,05 mole) de formyl-2 pyrrolecarboxylate-3 d'éthyle dans 200 cm^3 de benzène anhydre et 25 cm^3 de thioéthanol, on ajoute, goutte à goutte et à 0°C, 0,5 cm^3 de chlorure de thionyle. L'addition terminée, l'agitation est maintenue pendant 2 h à 0°C. Le résidu obtenu après les traitements habituels est chromatographié sur acide silicique. Après recristallisation, on isole 11,8 g d'ester thioacétal 16, F = 28°C.

Les caractéristiques des réactions et les résultats analytiques des produits obtenus figurent au tableau III (page 98).

Thioacétal diéthylique du pyrrolecarbaldéhyde-3.

1 - à partir de l'acide ((bis-éthylthio)méthyl)-4 pyrrolecarboxylique-2, 17.

Deux voies ont été utilisées pour accéder à cet acide :

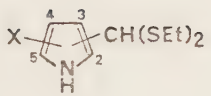
α) *thioacétalisation de l'acide formyl-4 pyrrolecarboxylique-2.*

On opère comme pour la préparation de l'isomère 3-2, 10, mais à 0°C. A partir de 3,48 g (2,5/100 mole) d'acide aldéhyde en 2-4, on recueille, après recristallisation dans le mélange benzène-hexane (3/1), 3,5 g d'*acide ((bis-éthylthio)méthyl)-4 pyrrolecarboxylique-2*, 17, F = 148°C.

Analyse $C_{10}H_{15}NO_2S_2$:	Calc. % :	C 48,96	H 6,16	N 5,71	O 13,04	S 26,14
	Tr. :	49,2	6,1	5,6	13,0	26,1

TABLEAU III

Caractéristiques de thioacétals substitués



Composé	Position du groupe $CH(SEt)_2$	Nature et position de X	Rdt (%)	F (°C)	Solvant (recristall.)	Solvants d'élution	Formule moléculaire	Analyses (%)					
									C	H	N	O	S
13	4	COSEt-2	69	55	pentane	chloroforme-acétone (9/1)	$C_{12}H_{19}NOS_3$	Calc.	49,78	6,62	4,84	5,53	33,23
								Tr.	49,5	6,5	4,7	5,3	33,5
14	5	COSEt-2	50	44	éther de pétrole	benzène	$C_{12}H_{19}NOS_3$	Tr.	50,0		4,9	5,8	33,3
15	4	CO_2Et-2	85	35	pentane	chloroforme-acétone (9/1)	$C_{12}H_{19}NO_2S_2$	Calc.	52,71	7,00	5,12	11,70	23,46
								Tr.	52,9	7,2	5,3	11,6	23,6
16	2	CO_2Et-3	86	28	pentane	chloroforme-benzène (2/1)	$C_{12}H_{19}NO_2S_2$	Tr.	52,5		5,2	11,5	23,2

β) hydrolyse de l'ester thioacétal 15.

Sous vive agitation, on porte 2 h à reflux 23 g d'ester thioacétal en 2-4, 15, 23 g de potasse et 250 cm^3 d'eau. Après refroidissement, on verse sur une solution d'acide chlorhydrique 2 *N*. Le précipité est essoré, lavé à l'eau glacée, séché et enfin recristallisé dans le mélange benzène-hexane (3/1). On obtient ainsi 17 g d'acide thioacétal 17.

Décarboxylation de l'acide thioacétal 17.

La décarboxylation de cet acide thioacétal à haute température ne permet d'obtenir que des traces du thioacétal diéthylique de l'aldéhyde-3.

2 - à partir de l'aldéhyde-3.

A une solution de 2 g d'aldéhyde dans 100 cm^3 de benzène anhydre et 20 cm^3 de thioéthanol, on ajoute, goutte à goutte et à 0°C, 4 cm^3 de benzène anhydre contenant 2 gouttes de chlorure de thionyle. L'agitation est maintenue 30 mn à 0°C puis le mélange réactionnel est soumis aux traitements habituels.

La solution obtenue est éluée sur acide silicique par le mélange tétrachlorure de carbone-éther (2/1). On recueille ainsi le thioacétal diéthylique 18 du pyrrolecarbaldéhyde-3, thioacétal qui n'est stable qu'en solution.

2°) SPECTROSCOPIE RMN.

Les spectres RMN ont été obtenus dans les mêmes conditions que ceux des nitro et iodoaldéhydes, sauf pour le thioacétal diéthylique du pyrrolecarbaldéhyde-3 étudié en solution dans le tétrachlorure de carbone.

BIBLIOGRAPHIE

(1) C.E. LOADER et H.J. ANDERSON, *Tetrahedron*, 1969, 25, 3879.

(2) M.J. COOK et E.J. FORBES, *Tetrahedron*, 1968, 24, 4501.

(3) G. QUEGUINER et P. PASTOUR, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 4117.

(4) J. DUFLOS, D. LETOUZE, G. QUEGUINER et P. PASTOUR, *Tetrahedron Letters*, 1973, p. 3453.

(5) E.C. KORNFELD et R.G. JONES, *J. org. Chem.*, 1954, 19, 1671.

(6) K. SCHOFIELD, *Hetero-aromatic nitrogen compounds. Pyrroles et pyridines*, Butterworths, London, 1967, p. 94.

(7) J.K. GROVES, N.E. CUNDASAWMY et H.J. ANDERSON, *Canad. J. Chem.*, 1973, 51, 1089

(8) P. FOURNARI, *Thèse*, Dijon, 1961, p. 62.

(9) M. ROBBA, R.C. MOREAU et B. ROQUES, *C.R. Acad. Sci.*, 1964, 259, 3568.

(10) M.-C. ZALUSKI, M. ROBBA et M. BONHOMME, *Bull. Soc. chim.*, 1970, p. 1838.

(11) J. BERGMAN, *Tetrahedron Letters*, 1972, p. 4723.

(12) T.M. CRESP et M.V. SARGENT, *J. chem. Soc. Chem. Comm.*, 1972, p. 807.

(13) T.M. CRESP et M.V. SARGENT, *J. chem. Soc. Perkin I*, 1973, p. 2961.

(14) E. BISAGNI, J.-P. MARQUET et J. ANDRE-LOUISFERT, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p.637

(15) R.A. BAXTER, G.T. NEWBOLD et F.S. SPRING, *J. chem. Soc.*, 1947, p. 370.

(16) H.J. ANDERSON et H. NAGY, *Canad. J. Chem.*, 1972, 50, 1961.

(17) P. FOURNARI, M. FARNIER et C. FOURNIER, *Bull. Soc. chim.*, 1972, p. 283.

(18) M.K.A. KHAN, K.J. MORGAN et D.P. MORREY, *Tetrahedron*, 1966, 22, 2095.

(19) H. FISCHER et H. HÖFELMANN, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1935, 519, 21.

DEUXIEME PARTIE

ANALYSE CONFORMATIONNELLE DE FORMYLPYRROLES C-SUBSTITUES

Ainsi que nous l'avons indiqué initialement, les diverses synthèses décrites dans les chapitres précédents ont été essentiellement réalisées dans le but d'étudier les conformations du groupe formyle d'aldéhydes pyrroliques substitués et de tenter par là-même de préciser l'influence de la nature et de la position du substituant sur le rapport des populations de conformères.

De telles études peuvent être effectuées à l'aide de nombreuses méthodes telles les moments dipolaires et les spectroscopies infra rouge, paramagnétique électronique et paramagnétique nucléaire, la première et la dernière ayant été très généralement utilisées par les auteurs qui se sont intéressés aux conformations des aldéhydes hétérocycliques.

Cependant la spectroscopie de R.P.E. a conduit à des résultats intéressants dans l'étude conformationnelle des radicaux anions dérivés de certains aldéhydes thiophéniques ((1), (2)), en particulier dans l'analyse conformationnelle du thiophènedicarbaldéhyde-2,5 (2), les radicaux anions étant générés par photolyse de solutions alcooliques de méthylate de sodium. La même méthode n'a pas permis d'obtenir des radicaux libres dérivés d'aldéhydes pyrroliques. D'autre part, ces mêmes radicaux anions peuvent *a priori* être générés par voie électrochimique : aux potentiels typiques de réduction des aldéhydes pyrroliques aucun signal R.P.E. n'est observé ; à des potentiels plus élevés un spectre peut être obtenu : il semble correspondre à un produit de décomposition et n'a pu être interprété.

Les études que nous désirions réaliser ne paraissaient donc pouvoir relever que de la RMN et des moments dipolaires.

En ce qui concerne les possibilités d'utilisation de la RMN dans l'analyse conformationnelle d'aldéhydes hétérocycliques, les travaux ont porté sur des produits soit en phase liquide "classique", soit en phase nématique [(3) à (7)].

Nous avons cherché si en série pyrrolique des études en phase nématique pouvaient s'avérer fructueuses ; le spectre du pyrrolecarbaldéhyde-2 a été relevé à 100 MHz : l'élargissement des raies est, de façon générale, très intense. La morphologie des signaux est profondément affectée, vraisemblablement par la présence de l'atome d'azote, et le spectre n'a pu être interprété.

Nous n'avons donc pu étudier les conformations du groupe formyle que par l'analyse des spectres RMN obtenus à partir de solutions "classiques" d'aldéhydes pyrroliques : à température constante, cette analyse a été effectuée par l'utilisation de la stéréospécificité des couplages à longue distance et en variation de température, elle a été réalisée par la détermination des barrières de rotation.

Les conclusions qui découlent de ces études ont été confrontées avec celles que fournit l'examen des valeurs des moments dipolaires des mêmes composés.

Nous envisagerons successivement ces trois aspects de nos recherches.

Spectroscopie RMN à température ambiante : stéréospécificité des couplages à longue distance.

En série hétérocyclique, et bien que longtemps controversée ((8) à (11)), la stéréospécificité des couplages entre protons séparés par cinq liaisons (couplages ^5J) était - au début de nos recherches dans le domaine de l'analyse conformationnelle - bien établie tant pour des aldéhydes en position α ((12) à (18)) que pour des aldéhydes en position β (19).

Les travaux avaient trait essentiellement aux aldéhydes thiophéniques et furanniques ((9), (10), (13) à (16), (18), (19)) ; ceux relatifs à la série pyrrolique étaient relativement restreints ((11), (12), (17)) et ne concernaient pratiquement que l'aldéhyde-2 et ses dérivés N-substitués.

Nous avons donc étudié systématiquement les couplages qui apparaissent pour les deux monoaldéhydes pyrroliques, leurs six dérivés nitrés, leurs six dérivés iodés, quelques formyl (thio)carboxylates d'éthyle et les quatre dialdéhydes.

Pour ceux des produits pour lesquels un couplage ^5J était raisonnablement attendu, nous avons tout d'abord exploité les résultats observés (20), mais s'est manifesté (20) - également et systématiquement - une stéréospécificité de couplages ^4J (signalée d'ailleurs conjointement par ROQUES *et al.* (21)).

Cette observation permet :

- d'une part l'analyse conformationnelle de dérivés disubstitués pour lesquels un couplage ^5J n'apparaît pas ou ne peut apparaître,

- d'autre part, et pour des produits de structure appropriée, de

comparer les résultats qui dérivent de l'étude simultanée d'un couplage ^5J et d'un couplage ^4J.

Par ailleurs les valeurs de constantes de couplages (et par là-même les populations relatives des conformères) sont plus ou moins affectées par la nature du solvant : aussi, après avoir réalisé une étude d'ensemble des composés en solution dans le même solvant, avons-nous relevé les spectres de quelques produits dissous dans divers solvants, ce dans le but de tenter de relier les variations éventuelles de populations aux caractéristiques physicochimiques des solvants.

Nous examinerons successivement le cas des monoaldéhydes substitués - et tout d'abord celui des aldéhydes-β pour lesquels interviennent très fréquemment à la fois des couplages ^5J et des couplages ^4J - puis celui des dialdéhydes.

I - CONFORMATIONS D'ALDEHYDES-β PYRROLIQUES (solvant : acétone-d_6).

Pour un aldéhyde-β, le groupe formyle peut se présenter sous les deux conformations NO-*cis* et NO-*trans* :

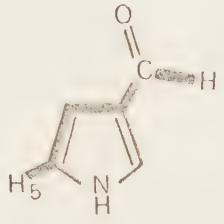
NO-*cis* NO-*trans*

Les couplages ^5J et ^4J ont été étudiés pour les composés 1 à 10 et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau I (pages 108 et 109).

Nous envisagerons ces deux types de couplage (^5J puis ^4J), puis nous tenterons de dégager quelques conclusions de cette étude.

1°) Etude des couplages ^5J.

Les couplages ^5J n'apparaissent que pour les composés 1, 2, 3, 4 et 9. L'application de la règle de stéréospécificité des couplages ^5J (selon une disposition dite en zig-zag ou en W) ne laisse possible un couplage $^5J_{CHO_3-H_5}$ que dans le cas du conformère NO-*trans* :



la valeur de ce couplage pouvant être raisonnablement supposée nulle pour la conformation NO-*cis* (voir page 119 et référence (19)).

Or les constantes de couplage observées correspondent à la moyenne pondérée des couplages individuels relatifs aux deux conformères. Si l'on désigne par $^5J_{cis}$ et $^5J_{trans}$ les constantes de couplage $^5J_{CHO_3-H_5}$ des deux conformères NO-*cis* et NO-*trans*, et par p_{cis} et p_{trans} les populations correspondantes (en %), la valeur *observée* pour la constante de couplage $^5J_{CHO_3-H_5}$ est donnée par la relation :

$$^5J_{obs.} = p_{cis}\ ^5J_{cis} + p_{trans}\ ^5J_{trans} \qquad (1)$$

En considérant le couplage antistéréospécifique comme nul, la relation (1) se réduit à :

$$^5J_{obs.} = p_{trans}\ ^5J_{trans} \qquad (2)$$

($^5J_{trans}$ sera la valeur observée expérimentalement dans le cas d'un composé entièrement conformé en trans, et nous prendrons la valeur *maximale* observable pour ce couplage).

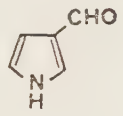
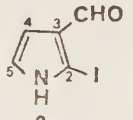
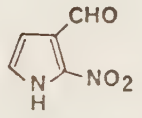
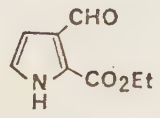
Le pourcentage de conformère trans s'obtient alors par la relation :

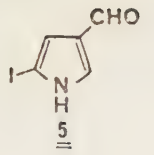
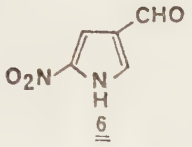
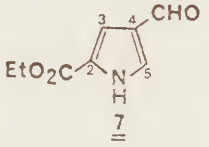
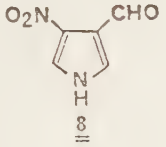
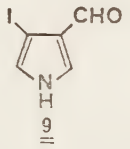
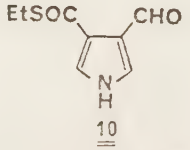
$$\%\ \text{NO-}trans = \frac{^5J_{CHO_3-H_5\ obs.}}{^5J_{CHO_3-H_5\ max.}} \cdot 100 \qquad (3)$$

La valeur maximale (0,80 Hz) de la constante de couplage $^5J_{CHO_3-H_5}$ apparaît pour l'iodo-2 pyrrolecarbaldéhyde-3, 2, et pour le formyl-3 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle, 4. Cette valeur est d'ailleurs du même ordre de grandeur

TABLEAU I

Constantes de couplages et pourcentages conformationnels d'aldéhydes-β pyrroliques

Composé	Solvant	Constantes de couplage		% trans	% cis
		^5J	^4J		
 1	DMSO-d_6	$^5J_{CHO_3-H_5}$ = 0,79 Hz	$^4J_{CHO_3-H_4}$ = 0,42 Hz	95	5
	acétone-d_6	$^5J_{CHO_3-H_5}$ = 0,77 Hz	$^4J_{CHO_3-H_4}$ = 0,40 Hz	95	5
 2	acétone-d_6	$^5J_{CHO_3-H_5}$ = 0,80 Hz	$^4J_{CHO_3-H_4}$ = 0,40 Hz	> 95	< 5
 3	acétone-d_6	$^5J_{CHO_3-H_5}$ = 0,76 Hz	$^4J_{CHO_3-H_4}$ = 0,42 Hz	95	5
 4	acétone-d_6	$^5J_{CHO_3-H_5}$ = 0,80 Hz	$^4J_{CHO_3-H_4}$ = 0,46 Hz	100	0

 5	DMSO-d_6 acétone-d_6		$^4J_{CHO_3-H_4}$ = 0,42 Hz $^4J_{CHO_3-H_4}$ = 0,37 Hz	> 90 ≃ 80	< 10 ≃ 20
 6	DMSO-d_6 acétone-d_6		$^4J_{CHO_3-H_4}$ = 0,26 Hz $^4J_{CHO_3-H_4}$ ≃ 0,23 Hz	≃ 55 ≃ 50	≃ 45 ≃ 50
 7	DMSO-d_6 acétone-d_6		$^4J_{CHO_4-H_3}$ = 0,32 Hz $^4J_{CHO_4-H_3}$ ≃ 0,22 Hz	≃ 70 ≃ 50	≃ 30 ≃ 50
 8	DMSO-d_6 acétone-d_6 THF		$^4J_{CHO_3-H_2}$ = 0,40 Hz $^4J_{CHO_3-H_2}$ = 0,40 Hz $^4J_{CHO_3-H_2}$ = 0,40 Hz	0	100
 9	DMSO-d_6 DMF THF acétone-d_6	$^5J_{CHO_3-H_5}$ = 0,52 Hz $^5J_{CHO_3-H_5}$ = 0,48 Hz $^5J_{CHO_3-H_5}$ = 0,36 Hz $^5J_{CHO_3-H_5}$ ≃ 0,30 Hz	$^4J_{CHO_3-H_2}$ = 0,23 Hz $^4J_{CHO_3-H_2}$ < $^5J_{CHO_3-H_5}$	65 60 ≃ 45 ≃ 40	35 40 ≃ 55 ≃ 60
 10	DMSO-d_6		$^4J_{CHO_4-H_5}$ ≃ 0,30 Hz	≃ 25	≃ 75

que celle signalée en séries furannique (19) (0,75 Hz) et thiophénique (19) (1,00 Hz).

Le groupe formyle des composés 2 et 4 peut donc être considéré comme entièrement trans et l'application de la relation *(3)* montre que le pyrrolecarbaldéhyde-3, 1, et le nitro-2 pyrrolecarbaldéhyde-3, 3, sont très préférentiellement (95%) en conformation NO-*trans*.

Dans le cas de l'iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-3, 9, le couplage $^5J_{CHO_3-H}$ est de l'ordre de 0,30 Hz (valeur donnée avec une incertitude assez élevée) : cette valeur correspond à un pourcentage de conformère trans d'environ 40%.

Enfin pour le nitro-4 pyrrolecarbaldéhyde-3, 8, et le formyl-4 pyrrole-thiocarboxylate-3 d'éthyle, 10, on ne peut déceler aucun couplage entre le proton aldéhydique et le proton H_5 : la conformation cis doit donc être majoritaire.

2°) Etude des couplages ^4J.

Parallèlement aux couplages ^5J, on observe dans de nombreux cas des couplages ^4J. Ainsi dans le cas du pyrrolecarbaldéhyde-3, 1, le proton aldéhydique (dont le spectre est reproduit *figure* 1) apparaît couplé d'une part avec H_5, d'autre part avec - et seulement avec - H_4.

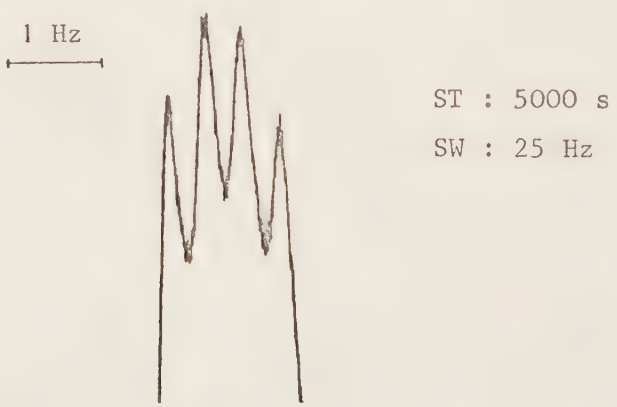
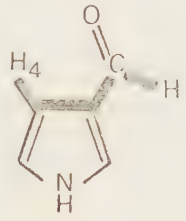


Figure 1 : Spectre RMN du proton aldéhydique du pyrrolecarbaldéhyde-3, 1. (solvant : acétone-d_6)

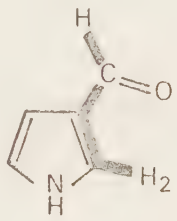
Or l'étude du couplage ^5J a montré que le groupe formyle est pratiquement uniquement sous forme NO-*trans* : le couplage ^4J avec le proton H_4 impose alors une disposition particulière des diverses liaisons (ANDERSON *et al.* (22) n'ont pas observé de couplage du proton aldéhydique du pyrrolecarbaldéhyde-3).

L'étude des couplages ^5J et celle des couplages ^4J qui apparaissent sur les spectres des composés 2, 3 et 4 conduisent à des résultats parfaitement concordants : la stéréospécificité des couplages ^4J est établie par là-même. Appliquée aux aldéhydes substitués en 5 (5, 6 et 7), pour lesquels un couplage ^5J ne peut être envisagé, elle autorise leur analyse conformationnelle.

Pour les aldéhydes substitués en β' apparaît un couplage ^4J avec le proton H_2 : la disposition des liaisons doit raisonnablement être identique à la précédente et la stéréospécificité des couplages ^4J peut alors être traduite de la façon suivante :



$^4J_{CHO_3-H_4} \simeq 0{,}45$ Hz



$^4J_{CHO_3-H_2} \simeq 0{,}40$ Hz

De même que pour les couplages antistéréospécifiques ^5J, les couplages $^4J_{CHO_3-H_4}$ pour la forme NO-*cis* et $^4J_{CHO_3-H_2}$ pour la forme NO-*trans* ont été, en première approximation, considérés comme nuls et les proportions de conformères ont été obtenues par des relations analogues à *(3)*.

a) pyrrolecarbaldéhyde-3 et pyrrolecarbaldéhydes-3 substitués en 2 (composés 1 à 4).

La valeur maximale (0,46 Hz) du couplage $^4J_{CHO_3-H_4}$ est observée pour le formyl-3 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle, 4 (le spectre RMN du proton aldéhydique de cet ester aldéhyde est, à titre d'illustration, reproduit *figure* 2).

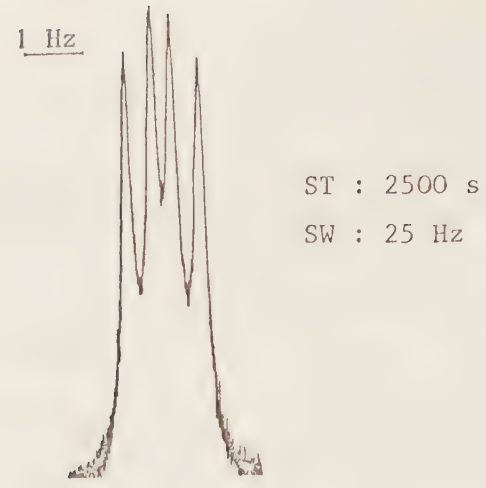


Figure 2 : Spectre RMN du proton aldéhydique du formyl-3 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle, 4. (solvant : acétone-d_6)

Ceci confirme le fait que ce composé doit être pratiquement entièrement trans.

L'examen des valeurs de $^4J_{CHO_3-H_4}$ pour les composés 1, 2 et 3 permet leur analyse conformationnelle et les résultats trouvés sont - comme nous l'avons déjà mentionné - en bon accord avec ceux déterminés à partir de $^5J_{CHO_3-H_5}$.

b) pyrrolecarbaldéhydes-3 substitués en 4 :

Nitro-4 pyrrolecarbaldéhyde-3, 8.

Le signal du proton aldéhydique du nitro aldéhyde 8 montre un couplage de 0 40 Hz. Pour ce dérivé, comme d'ailleurs pour certains des aldéhydes pyrroliques étudiés, seul ce signal peut être analysé de façon précise. Or ce couplage peut *a priori* intéresser soit H_2, soit H_5 ; afin de préciser ce point nous avons effectué un découplage hétéronucléaire de l'azote : comme le montrent les spectres reportés *figure* 3 (page suivante), l'analyse des signaux des protons pyrroliques est alors rendue possible ; un seul des protons pyrroliques apparaît couplé, et c'est le proton H_2. Le couplage est donc :

$$^4J_{CHO_3-H_2} = 0{,}40 \text{ Hz}.$$

Pour vérifier que cette donnée correspond bien à la valeur maximale de ce couplage, nous avons relevé les spectres obtenus pour ce même composé en solution dans le DMSO-d_6 et le THF. Aucune variation dans la valeur de la constante de couplage n'est observée comme cela est le cas (voir tableau I)

lorsque la valeur maximale du couplage n'est pas atteinte.

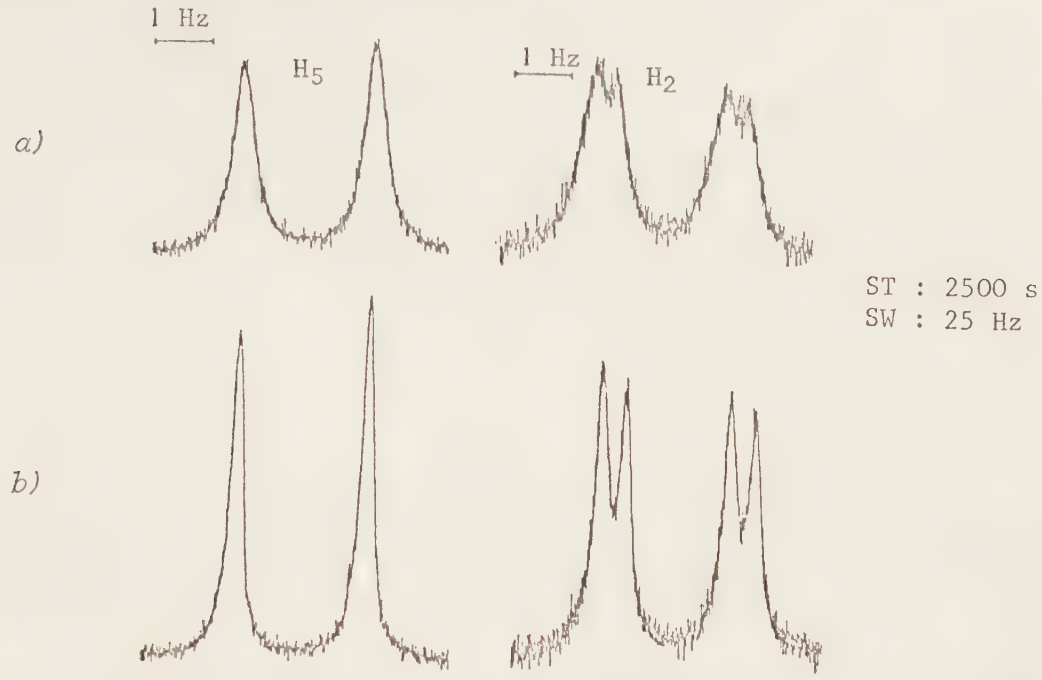
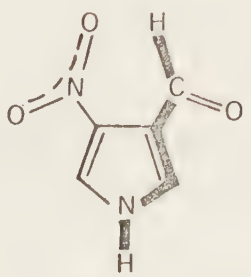


Figure 3 : Spectres RMN des protons pyrroliques du nitro-4 pyrrolecarbaldéhyde-3, 8 *a*) sans découplage de ^{14}N
b) avec découplage de ^{14}N
(solvant : acétone-d_6).

Puisqu'il n'apparaît pas de couplage $^5J_{CHO_3-H_5}$ et que par contre se manifeste un couplage $^4J_{CHO_3-H_2}$ dont la valeur ne varie pas dans des solvants de polarité différente, le groupe formyle du nitro-4 pyrrolecarbaldéhyde-3 peut être considéré comme entièrement conformé NO-*cis*.

On peut remarquer par ailleurs que l'existence d'une conformation NO-*cis* pour ce nitroaldéhyde devrait - *a priori* et par application de la stéréospécificité des couplages ^5J - se traduire par l'apparition d'un couplage $^5J_{CHO_3-NH}$:



Ce couplage n'est pas observé sur le signal du proton aldéhydique. Cependant la stéréospécificité de couplages ^5J n'est pas pour autant mise en défaut : en effet, avec les solvants utilisés (acétone-d_6, DMSO-d_6, THF), l'échange chimique du proton iminique entre l'azote pyrrolique et l'oxygène du solvant est certainement trop rapide pour que ce type de couplage soit observable. Par ailleurs, le nitro aldéhyde est insoluble (ou très peu soluble) dans des solvants non polaires (type CCl_4) avec lesquels ce couplage devrait pouvoir se manifester.

Iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-3, 9.

L'analyse du signal du proton aldéhydique est délicate : en effet, la valeur de $^5J_{CHO_3-H_5}$ ($\simeq$ 0,30 Hz) conduit à un pourcentage de conformère trans de l'ordre de 40%. Les 60% de conformère cis devraient donner naissance à un couplage $^4J_{CHO_3-H_2}$ d'environ 0,24 Hz. Ces deux valeurs (0,30 et 0,24 Hz) sont trop faibles et trop proches l'une de l'autre pour que la mesure du couplage ^4J puisse être effectuée avec une précision suffisante ; on peut seulement affirmer que $^4J_{CHO_3-H_2}$ est inférieur à $^5J_{CHO_3-H_5}$.

Formyl-4 pyrrolethiocarboxylate-3 d'éthyle, 10.

Pour ce composé, l'analyse précise du signal aldéhydique ne peut être effectuée lorsqu'on utilise l'acétone-d_6 comme solvant : interviennent alors deux couplages $^5J_{CHO_4-H_2}$ et $^4J_{CHO_4-H_5}$, avec $^4J > {}^5J$ et l'on peut en déduire que le conformère cis est majoritaire. Dans le DMSO-d_6, l'analyse est plus précise et les résultats obtenus figurent au tableau I (notons d'ailleurs que l'étude des constantes de couplage confirme l'attribution proposée page 86 pour les signaux des protons H_2 et H_5).

c) pyrrolecarbaldéhydes-3 substitués en 5 (composés 5, 6, 7).

Un couplage $^5J_{CHO_3-H_5}$ ne peut alors apparaître, et seule la valeur de $^4J_{CHO_3-H_4}$ permet une analyse conformationnelle de ces composés.
On constate que :

- lorsque la position 5 est occupée par un atome d'iode, le pourcentage de conformère trans est relativement très élevé (80%),

- lorsque le substituant est CO_2Et ou NO_2, les proportions des conformères sont sensiblement égales. A noter que pour les composés 6 et 7, les valeurs des couplages $^4J_{CHO_3-H_4}$ obtenues à partir du signal aldéhydique sont entachées d'une incertitude assez élevée : il intervient alors très vraisemblablement un couplage $^4J_{CHO_3-H_2}$ dont la valeur calculée (de l'ordre de 0,2 Hz) est trop faible et trop voisine de celle de $^4J_{CHO_3-H_4}$ pour autoriser une analyse précise du signal du proton aldéhydique.

°
° °

La comparaison des pourcentages de conformères cis et trans déterminés pour les composés 1 à 9 étudiés dans un même solvant (acétone-d_6) nous paraît appeler les remarques suivantes :

- le groupe formyle du pyrrolecarbaldéhyde-3 tend à se placer très préférentiellement (95%) en conformation NO-*trans* ; ce comportement est analogue à celui présenté par les isostères thiophénique et furannique (19);

- l'introduction d'un substituant peut influer de façon notable sur la conformation du groupe formyle : cette influence varie avec la nature et surtout avec la position de ce substituant :

a) substituant en position α :

La présence d'un substituant NO_2, CO_2Et ou I tend à favoriser la conformation trans, mais l'effet de la nature du substituant ne peut se manifester, cette conformation étant déjà très privilégiée pour l'aldéhyde non substitué.

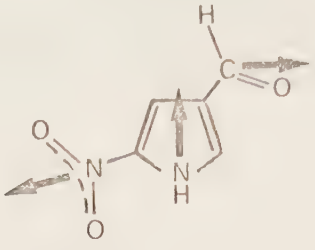
b) substituant en position β' :

Les substituants NO_2, COSEt ou I tendent normalement à favoriser le conformère cis soit par chélation, soit par répulsion électrostatique entre deux atomes d'oxygène ou entre l'atome d'iode et l'atome d'oxygène. L'effet du groupe nitro est d'ailleurs particulièrement intense puisque le groupe formyle est alors uniquement sous forme NO-*cis*.

c) substituant en position α' :

Pour ces composés, le substituant est éloigné du groupe formyle et

l'analyse des signaux aldéhydiques permet alors de dégager nettement l'influence de la nature du substituant : tous les substituants (I, CO_2Et, NO_2) tendent à favoriser la conformation NO-*cis*. Cette observation est en accord avec l'effet attendu des interactions dipolaires puisque, en conformation NO-*cis*, le moment du substituant et celui du carbonyle sont pratiquement antiparallèles :



(Notons que les résultats observés pour les aldéhydes-β substitués en β' (composés 8, 9, 10) peuvent être interprétés sur la base de considérations analogues).

II - CONFORMATIONS D'ALDEHYDES-α PYRROLIQUES (solvant : acétone-d_6).

Comme dans le cas des aldéhydes β, le groupe formyle peut se présenter sous les deux conformations notées NO-*cis* et NO-*trans* :

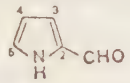
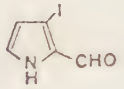
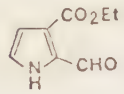
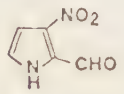
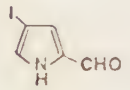
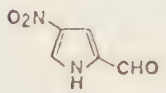
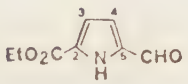
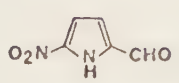
NO-*cis* NO-*trans*

Les valeurs des constantes de couplage observées pour les aldéhydes-α pyrroliques 11 à 18 sont rassemblées dans le tableau II.

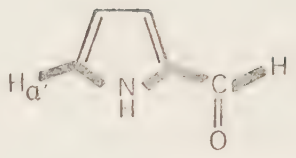
Compte tenu de la stéréospécificité des couplages observée dans le cas des aldéhydes-β pyrroliques, deux types de couplages ^5J peuvent *a priori*

TABLEAU II

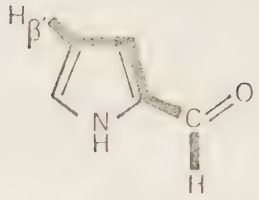
Constantes de couplages et pourcentages conformationnels d'aldéhydes-α pyrroliques

Composé	Solvant	Constantes de couplage		% trans	% cis
		^5J	^4J		
 11	acétone-d_6	$^5J_{CHO_2-H_5}$ = 1,05 Hz		5	95
 12	acétone-d_6	$^5J_{CHO_2-H_5}$ = 1,11 Hz		0	100
 13	acétone-d_6	$^5J_{CHO_2-H_5}$ = 0,95 Hz		15	85
 14	acétone-d_6	$^5J_{CHO_2-H_5}$ = 0,88 Hz		20	80
 15	acétone-d_6	$^5J_{CHO_2-H_5}$ = 1,02 Hz		8	92
 16	acétone-d_6	$^5J_{CHO_2-H_5}$ = 1,03 Hz		7	93
 17	DMSO-d_6	$^5J_{CHO_5-H_3}$ = 0,40-0,45 Hz	$^4J_{CHO_5-H_4} \simeq$ 0,12 Hz	$\simeq$ 45	$\simeq$ 55
	acétone-d_6	$^5J_{CHO_5-H_3} \leqslant$ 0,20-0,25 Hz		$\leqslant$ 25	$\geqslant$ 75
 18	DMSO-d_6	$^5J_{CHO_2-H_4}$ = 0,45 Hz	$^4J_{CHO_2-H_3} \simeq$ 0,13 Hz	$\simeq$ 50	$\simeq$ 50
	DMF	$^5J_{CHO_2-H_4}$ = 0,32 Hz		35-40	65-60
	acétone-d_6	$^5J_{CHO_2-H_4}$ = 0,24 Hz		25-30	75-70
	THF	$^5J_{CHO_2-H_4} \leqslant$ 0,20 Hz		$\leqslant$ 20-25	$\geqslant$ 80-75

se manifester :



$^5J_{CHO_\alpha - H_{\alpha'}}$



$^5J_{CHO_\alpha - H_{\beta'}}$

Par ailleurs, quel que soit le type de monosubstitution, l'un ou l'autre de ces couplages ^5J est susceptible d'être observé.

Pour l'aldéhyde non substitué 11 et pour les aldéhydes substitués en 3, deux couplages ^5J sont possibles mais seul $^5J_{CHO_2-H_5}$ apparaît. A titre d'exemple est reproduit *figure* 4 le spectre RMN des protons H_4 , H_5 et H_{CHO} du formyl-2 pyrrolecarboxylate-3 d'éthyle 13 :

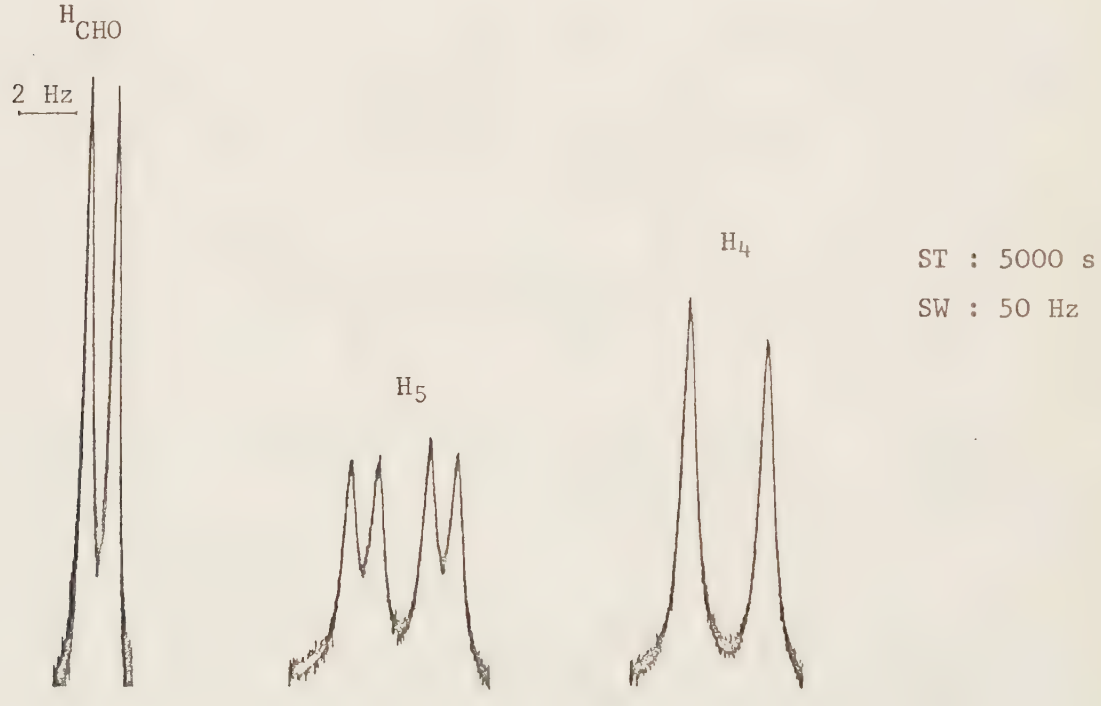


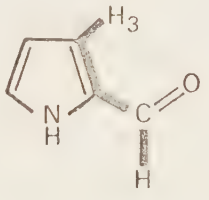
Figure 4 : Spectre RMN des protons pyrroliques et aldéhydique du formyl-2 pyrrolecarboxylate-3 d'éthyle, 13.
(solvant : acétone-d_6 + D_2O)

On note un couplage de 0,95 Hz entre le proton aldéhydique et le proton H_5 (la morphologie des signaux des protons H_4 et H_5 a été rendue exploitable par ajout d'eau lourde à la solution ce qui permet d'éliminer les couplages entre protons cycliques et proton iminique).

La valeur maximale (1,11 Hz) de la constante de couplage $^5J_{CHO_2-H_5}$ est observée pour le couplage ^5J de l'iodo-3 pyrrolecarbaldéhyde-2, 12, et on peut admettre que ce composé est uniquement sous forme NO-*cis*.

Les pourcentages de conformères qui figurent au tableau II pour les composés 11 à 16 sont déterminés par une relation analogue à *(3)*, le couplage antistéréospécifique ayant été considéré comme nul. Cette approximation nous paraît d'ailleurs légitime : en effet FREEMAN et JONES (23) ont pu accéder par transformée de FOURIER à des couplages antistéréospécifiques : ainsi le spectre du bromo-3 thiophènecarbaldéhyde-2 présente un couplage antistéréospécifique $^5J_{CHO_2-H_4}$ de 0,05 Hz, négligeable (en première approximation) devant le couplage stéréospécifique (1,35 Hz).

Quant aux couplages ^4J - et compte tenu de la stéréospécificité établie pour les aldéhydes-β - ils ne peuvent *a priori* se manifester avec le proton en 3 que pour une disposition NO-*trans* :



L'expérience montre que - dans l'acétone-d_6 - ce couplage n'est observée pour aucun des composés de structure appropriée à sa manifestation.

De l'examen des résultats qui figurent au tableau II se dégagent les quelques remarques suivantes :

- le groupe formyle du pyrrolecarbaldéhyde-2, 11, est très majoritairement sous forme NO-*cis*. Il faut noter toutefois que la valeur du couplage (1,05 Hz) que nous avons observée laisse apparaître un certain pourcentage (de l'ordre de 5%) de conformère trans et que cette valeur est légèrement plus faible que celle (1,13 Hz) signalée par SHIMOKAWA *et al.*(24) d'une part, ROQUES *et al.* (21) d'autre part. Aussi avons-nous vérifié l'existence du conformère trans par étude à basse température (11) : les intensités relatives des signaux des

deux conformères obtenus à -70° C conduisent à un pourcentage de conformère trans voisin de 5% ;

- pour les aldéhydes substitués en 3, la conformation préférentielle reste NO-*cis*. L'iodo-3 pyrrolecarbaldéhyde-2, 12, est pratiquement uniquement en conformation cis : la conformation trans est défavorisée par la répulsion entre l'oxygène aldéhydique et l'atome d'iode. Par contre - et curieusement - lorsque le substituant est NO_2 ou CO_2Et (composés 13 et 14), le pourcentage de conformère cis a tendance à diminuer ;

- comme en séries thiophénique et furannique (15), et contrairement à ce qui est observé pour les aldéhydes-β pyrroliques substitués en 5, l'introduction d'un substituant en position 4 (composés 15 et 16) n'influe pratiquement pas sur la conformation du groupe formyle et ce, quelle que soit la nature du groupe introduit : il est vraisemblable que dans ce cas l'effet prépondérant est celui apporté par la chélation de l'hydrogène iminique ;

- en ce qui concerne les trois aldéhydes-2 sybstitués en 5 par I, NO_2 ou CO_2Et, seuls les deux derniers (composés 17 et 18) montrent un couplage $^5J_{CHO_2-H_4}$; mais, lorsqu'on opère dans l'acétone-d_6 l'analyse des signaux est délicate et les résultats qui figurent au tableau II dérivent d'une étude en fonction du solvant indiquée page 127. Notons toutefois dès à présent que la présence d'un substituant NO_2 ou CO_2Et en position 5 contribue à diminuer le pourcentage de conformère NO-*cis*. Ce résultat est vraisemblablement attribuable au fait que la chélation de l'hydrogène iminique peut alors intéresser et l'oxygène du groupe formyle et l'un des atomes d'oxygène du groupement introduit.

III - CONFORMATIONS DES DIALDEHYDES PYRROLIQUES (solvant : acétone-d_6).

A priori, chacun des groupes formyle pouvant être sous forme NO-*cis* ou NO-*trans*, quatre conformations peuvent être envisagées pour chacun des dialdéhydes, mais, pour un dérivé diformylé "symétrique", deux des dispositions sont identiques et ne peuvent se manifester alors au maximum que trois conformères. Par ailleurs et compte tenu de ce qui a été indiqué pour un groupe formyle en α ou en β, certaines conformations pourront être très minoritaires voire absentes,

et le nombre de conformères apparaît devoir dépendre essentiellement de la structure du dialdéhyde ; c'est pourquoi nous les étudierons successivement.

1°) Pyrroledicarbaldéhyde-2,4.

Ce dialdéhyde peut se présenter sous quatre conformations : 2*c*-4*c*, 2*c*-4*t*, 2*t*-4*c*, 2*t*-4*t*.

Lorsque ce composé est dissous dans l'acétone-d_6 on observe deux couplages :

$$^{5}J_{CHO_2-H_5} = 1,05 \text{ Hz}$$
$$^{4}J_{CHO_4-H_3} = 0,28 \text{ Hz}$$

Ces deux valeurs ne permettent pas de déterminer les populations de chacun des conformères ; on peut seulement calculer les pourcentages globaux de chacun des groupes formyle en conformation cis ou trans :

CHO-2 %(2*c*-4*c*) + % (2*c*-4*t*) : 95%.

CHO-4 %(2*c*-4*t*) + % (2*t*-4*t*) : 60%.

Ces résultats sont en excellent accord avec ceux qui ont été signalés tant pour les aldéhydes α substitués en β' que pour les aldéhydes β substitués en α' :

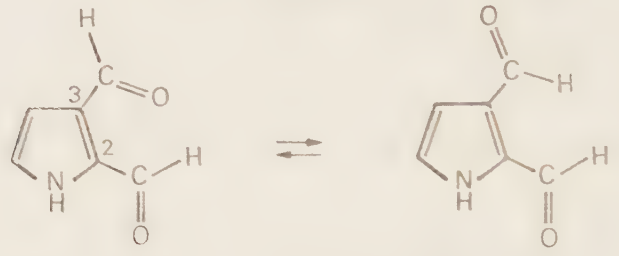
- l'introduction d'un substituant en 4 sur le pyrrolecarbaldéhyde-2 ne modifie pas le rapport conformationnel ;
- en revanche la présence d'un substituant en 5 sur le pyrrolecarbaldéhyde-3 augmente de façon notable la proportion de conformère NO-*cis* du groupe formyle en 3.

2°) Pyrroledicarbaldéhyde-2,5.

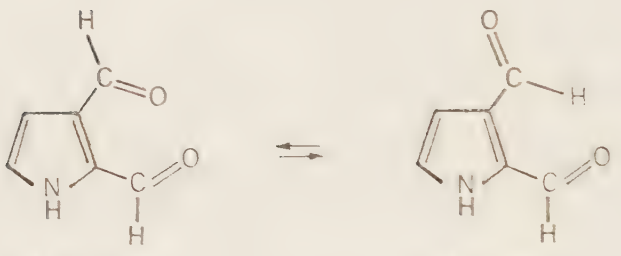
Le signal des protons des deux groupes formyle ne présente aucun couplage lorsqu'on opère soit dans l'acétone-d_6, soit dans le DMSO-d_6. Mais on observe un certain élargissement du pic qui suggère que ces protons sont néanmoins couplés avec les protons β et β'. La détermination précise des conformations des groupes formyle pour ce dialdéhyde n'est donc pas possible à température ambiante. Ce composé a été étudié à basse température et les résultats obtenus sont indiqués dans le chapitre suivant.

3°) Pyrroledicarbaldéhyde-2,3.

Ce dialdéhyde peut - *a priori* - exister sous les quatre conformations suivantes :



2*c* - 3*c* (I) ⇌ 2*c* - 3*t* (II)



2*t* - 3*c* (IV) ⇌ 2*t* - 3*t* (III)

L'analyse conformationnelle des isostères thiophénique et furannique a été réalisée par ROQUES *et al.* ((25) et (21)) en supposant nulles les populations des conformères de type 2*t*-3*c* et 2*c*-3*t* en raison des répulsions O-O et H-H entre les deux groupes aldéhyde.

Nous avons également considéré comme ayant un "poids" négligeable le conformère 2*t*-3*c*. En effet, dans cette disposition, il intervient une forte répulsion entre les atomes d'oxygène, et de plus les deux groupes formyle sont alors simultanément dans des conformations inverses de celles des aldéhydes-2 et 3 du pyrrole.

Mais la possibilité d'existence du conformère 2*c*-3*t* ne pouvait être éliminée dans le cas du dialdéhyde pyrrolique : en effet, la répulsion entre atomes d'hydrogène aldéhydiques apparaît du même ordre de grandeur que celle

qui intervient entre l'hydrogène iminique et l'hydrogène du formyle en 2 du conformère 2*t*-3*t*. Par ailleurs, pour le conformère 2*c*-3*t*, les groupes formyle sont sous les conformations hautement privilégiées des aldéhydes α et β non substitués.

L'analyse du spectre RMN de ce dialdéhyde-2,3 (étudié en solution dans l'acétone-d_6) est rendue difficile par la multiplicité des couplages en présence et les seuls signaux des protons aldéhydiques ne permettent pas la détermination des pourcentages conformationnels. Aussi avons-nous effectué un découplage hétéronucléaire de ^{14}N pour étudier les signaux des protons H_4 et H_5 : comme le montre la *figure* 5 sur laquelle apparaît à titre d'exemple le signal du proton H_5

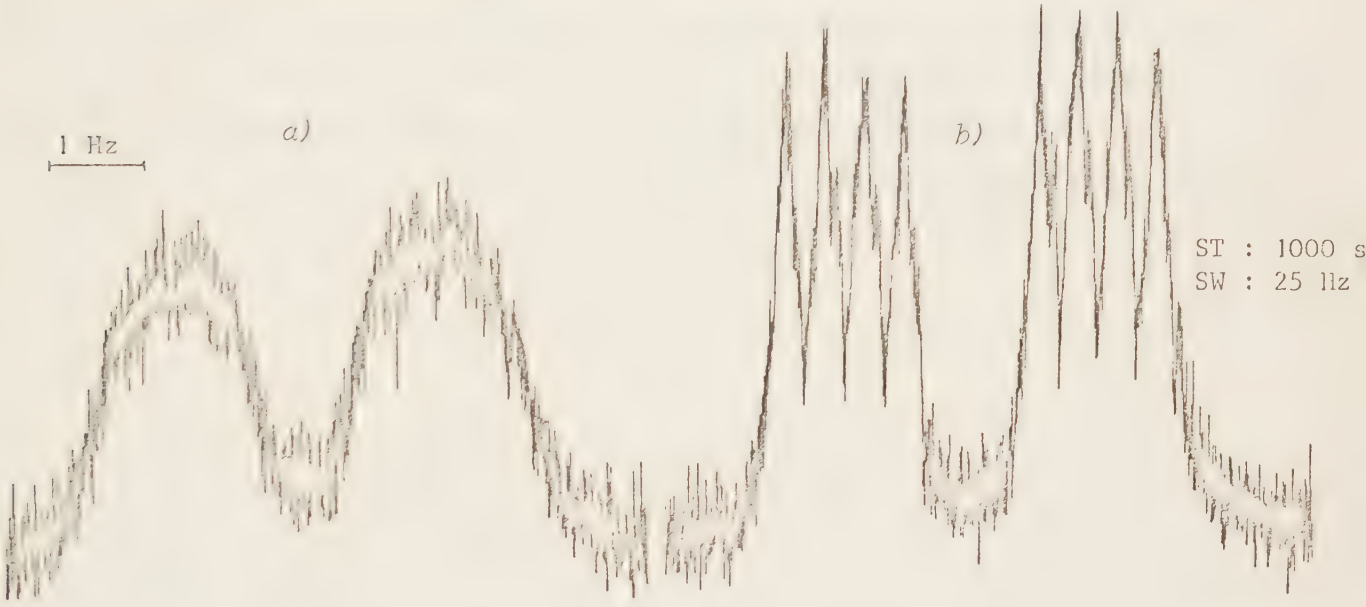


Figure 5 : Spectre RMN du proton H_5 du pyrroledicarbaldéhyde-2,3
a) sans découplage de ^{14}N
b) avec découplage de ^{14}N
(solvant : acétone-d_6).

sans découplage hétéronucléaire (courbe 5) *a*)) et après découplage (courbe 5) *b*)), cette technique autorise une détermination assez précise des valeurs des couplages. On observe :

$$^5J_{CHO_2-H_5} = 0{,}85 \text{ Hz (sur } H_5 \text{ et } H_{CHO-2})$$
$$^5J_{CHO_3-H_5} = 0{,}42 \text{ Hz (sur } H_5)$$
$$^4J_{CHO_3-H_4} = 0{,}23 \text{ Hz (sur } H_4)$$
$$^5J_{CHO_2-H_4} \leqslant 0{,}15 \text{ Hz (sur } H_4)$$

Désignons par p_I, p_{II} et p_{III} les populations des conformères 2*c*-3*c*, 2*c*-3*t* et 2*t*-3*t* ($p_{IV} = 0$).

La stéréospécificité des couplages ^5J et ^4J permet d'écrire :

$$^5J_{CHO_2-H_5\ exp.} = (p_I + p_{II})\ ^5J_{CHO_2-H_5\ max.}$$

$$^5J_{CHO_3-H_5\ exp.} = (p_{II} + p_{III})\ ^5J_{CHO_3-H_5\ max.}$$

$$^4J_{CHO_3-H_4\ exp.} = (p_{II} + p_{III})\ ^4J_{CHO_3-H_4\ max.}$$

$$^5J_{CHO_2-H_4\ exp.} = p_{III}\ ^5J_{CHO_2-H_4\ max.}$$

Les valeurs maxima des couplages $^5J_{CHO_2-H_5}$, $^5J_{CHO_3-H_5}$ et $^4J_{CHO_3-H_4}$ ont été mentionnées précédemment ; celle du couplage $^5J_{CHO_2-H_4}$, plus délicate à préciser, est indiquée page 129.

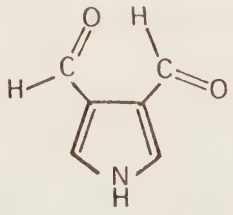
Les relations précédentes permettent de déterminer un ordre de grandeur des populations des différents conformères :

$$p_I \simeq 50\%$$
$$p_{II} = 25 \text{ à } 30\%$$
$$p_{III} = 25 \text{ à } 20\%.$$

Le conformère préférentiel est donc 2*c*-3*c* et cette disposition est celle pour laquelle une stabilisation par chélation peut exister à la fois entre le proton iminique et l'oxygène du carbonyle en α et entre le proton du groupe formyle en α et l'oxygène du carbonyle en β. A noter d'autre part que la proportion de conformère 2*c*-3*t* est loin d'être négligeable.

4°) Pyrroledicarbaldéhyde-3,4.

Ni un couplage $^5J_{CHO_3-H_5}$, ni un couplage $^4J_{CHO_3-H_2}$ n'ont pu être mesurés. Il est donc permis de penser que le conformère majoritaire doit être 3*c*-4*t* :



III - INFLUENCE DE LA NATURE DU SOLVANT.

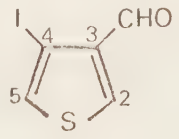
Dans ce domaine nous nous sommes plus particulièrement intéressé au cas des composés dont l'étude, en solution dans l'acétone-d_6, présentait quelques difficultés ou conduisait à des résultats entachés d'une incertitude élevée.

1°) Iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-3.

Nous avons vu que, en solution dans l'acétone-d_6, le groupe formyle de l'iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-3 se présente à environ 40% sous forme NO-*trans*. Or pour l'isostère thiophénique étudié en solution dans $CDCl_3$ (19), on n'observe aucun couplage du proton aldéhydique et le produit peut être considéré comme entièrement cis. Cette différence pouvait, *a priori*, tenir soit à la nature de l'hétéroatome, soit à celle du solvant.

Nous avons tenté de préciser l'influence éventuelle de chacun de ces deux paramètres.

Pour ce qui concerne l'effet de la nature de l'hétéroatome, nous n'avons pu comparer les proportions de conformères des isostères thiophénique et pyrrolique en solution dans $CDCl_3$ car le dérivé pyrrolique est pratiquement insoluble dans ce solvant. Aussi avons-nous étudié les spectres obtenus pour l'iodo-4 thiophènecarbaldéhyde-3 dans le THF et le DMSO-d_6 (solvants dans lesquels l'isostère pyrrolique est également soluble). Les résultats suivants sont obtenus :



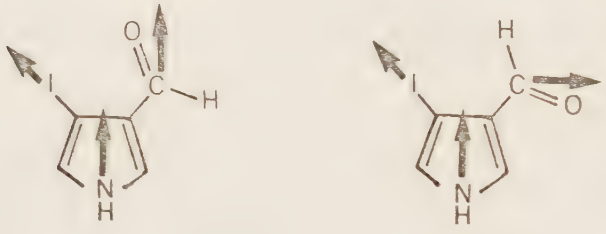
Solvant	$^5J_{CHO_3-H_5}$	*% trans*
DMSO-d_6	0,49 Hz	50
THF	0,30 Hz	30

Les pourcentages de conformère trans indiqués ci-dessus ont été déterminés en prenant 1,00 Hz (19) pour valeur maximale du couplage $^5J_{CHO_3-H_5}$ en série thiophénique. La comparaison des populations de conformères en séries pyrrolique (voir tableau I) et thiophénique montre que le comportement des deux aldéhydes iodés est très voisin.

L'influence de la nature du solvant apparaît nettement à l'examen des résultats obtenus lorsque l'iodo-4 pyrrolecarbaldéhyde-3 est étudié dans des solvants variés (voir tableau I). Le pourcentage de conformère trans (calculé en considérant que la valeur maximale de la constante de couplage n'est que peu affectée par la nature du solvant) croît dans l'ordre :

acétone-d_6, THF, DMF, DMSO-d_6.

Ce résultat peut être attribué au fait qu'un solvant polaire stabilise le conformère le plus polaire (26) ; or la sommation des différents moments :



pour les deux conformères montre que le conformère NO-*trans* est le plus polaire.

2°) Pyrrolecarbaldéhydes-3 substitués en 5.

Les aldéhydes-β pyrroliques substitués en 5 (composés 5, 6 et 7) ont été étudiés parallèlement dans l'acétone-d_6 et le DMSO-d_6.

La valeur de la constante de couplage $^4J_{CHO_3-H_4}$ (et par là-même la proportion de conformère trans) augmente lorsque croît la polarité du solvant ; on retrouve le phénomène signalé précédemment : un solvant polaire tend à stabiliser le conformère le plus polaire.

3°) Pyrrolecarbaldéhydes-2 substitués en 5.

L'étude des composés 17 et 18 en solution dans l'acétone-d_6 ne permettant pas une analyse conformationnelle précise, nous avons relevé les spectres de ces produits en solution dans des solvants variés. Les valeurs des constantes de couplage observées sont indiquées dans le tableau II et la *figure* 6 reproduit d'une part (courbe *a*)) le spectre obtenu dans l'acétone-d_6, d'autre part (courbe *b*)) celui relevé dans le DMSO-d_6 pour l'aldéhyde nitré 2-5, 18.

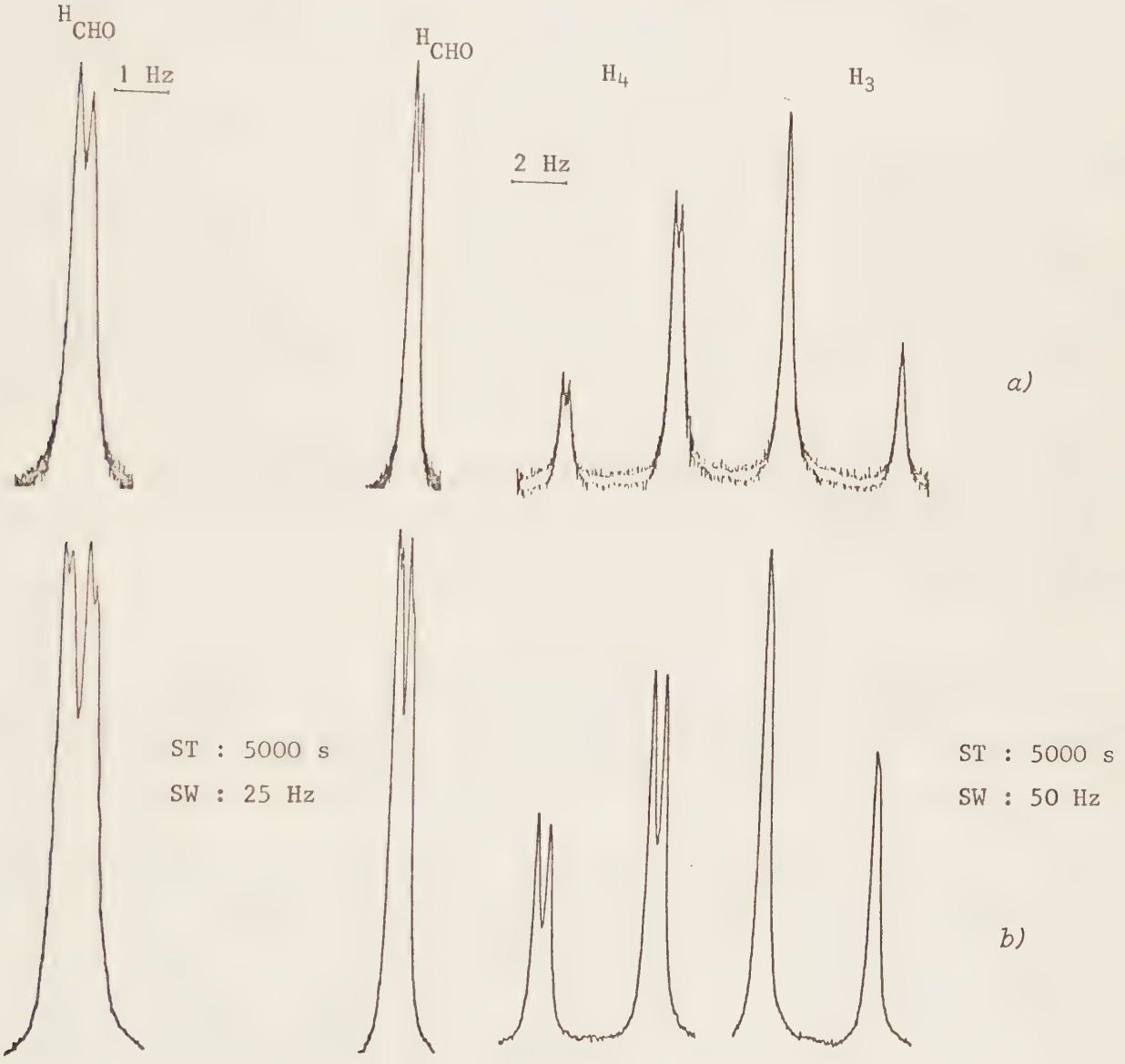


Figure 6 : Spectre RMN des protons pyrroliques et aldéhydique du nitro-5 pyrrolecarbaldéhyde-2, 18.

a) solvant : acétone-d_6

b) solvant : DMSO-d_6

On note une augmentation de $^5J_{CHO_2-H_4}$ lorsqu'on opère successivement avec le THF, l'acétone-d_6 , le DMF et le DMSO-d_6. De plus, avec ce dernier solvant et ainsi que le montre le signal aldéhydique (courbe 6) *b*)), apparaît un couplage $^4J_{CHO_2-H_3}$.

Pour effectuer une détermination précise des pourcentages de conformère trans à l'aide de $^5J_{CHO_2-H_4}$, il fallait disposer de la valeur maximale de ce couplage, c'est-à-dire de celle présentée par un composé pyrrolique possédant un groupe formyle en α entièrement conformé en trans. ROQUES *et al.* indiquent que les groupes formyle du formyl-2 pyrrolecarboxylate-1 d'éthyle (17) et de l'acétyl-1 pyrrolecarbaldéhyde-2 (21) doivent être entièrement conformés en trans. Le couplage $^5J_{CHO_2-H_4}$ observé pour ces deux composés en solution dans $CDCl_3$ est alors de 0,70 Hz.

Si l'on admet cette valeur, on en déduit que pour le nitroaldéhyde 18 étudié dans le DMSO-d_6 , le pourcentage de conformère trans est dé l'ordre de 65%. Dans ce cas la constante de couplage $^4J_{CHO_2-H_3}$ apparaît anormalement faible à l'égard des couplages $^4J_{CHO-NH}$ = 0,31 Hz, obtenu par SHIMOKAWA *et al.* (24) sur le pyrrolecarbaldéhyde-2 et $^4J_{CHO_2-H_3}$ = 0,37 Hz, indiqué par ROQUES *et al.* (21) sur l'acétyl-1 pyrrolecarbaldéhyde-2 (nombres d'ailleurs voisins de ceux observés pour les couplages maximums ^4J des aldéhydes-β pyrroliques). Une constatation analogue résulte de l'analyse de l'ester aldéhyde 17 étudié dans le même solvant.

Le couplage $^5J_{CHO_2-H_4}$ doit donc être supérieur à 0,70 Hz et il nous est apparu possible de le supposer du même ordre de grandeur que celui déterminé pour des aldéhydes hétérocycliques présentant par ailleurs des constantes $^5J_{CHO_2-H_5}$ identiques à celle observée en série pyrrolique.

Or, une valeur sûre du couplage maximum $^5J_{CHO_2-H_4}$ a pu être obtenue en série furannique par étude du furfural à basse température : à -115°C, le signal du conformère trans montre un couplage $^5J_{CHO_2-H_4}$ de 0,85 Hz [(10), (14)] (DAHLQVIST et FORSEN en se basant sur les zones d'anisotropie du carbonyle proposées par JACKMAN avaient été conduits (10) à une attribution inverse des conformères).

$^5J_{CHO_2-H_5}$ = 1,05 à 1,10 Hz $\qquad$ $^5J_{CHO_2-H_4}$ = 0,85 Hz

D'autre part, la constante de couplage $^5J_{CHO_2-H_5}$ sur le signal du conformère cis du furfural est du même ordre de grandeur que celle, maximale, du même type observée en série pyrrolique. Aussi - et en première approximation - nous supposerons que le couplage $^5J_{CHO_2-H_4}$ maximum est de l'ordre de 0,85 Hz.

Les pourcentages de conformère obtenus pour les composés 17 et 18 à l'aide de ce nombre sont reportés dans le tableau II. On notera que :

- pour l'ester aldéhyde 17 étudié dans l'acétone-d_6 et l'aldéhyde nitré 18 étudié dans le THF, on ne peut obtenir une valeur précise du couplage $^5J_{CHO_2-H_4}$; seules peuvent être indiquées les limites, supérieure et inférieure, des pourcentages de conformères ;

- les couplages $^4J_{CHO_\alpha-H_\beta}$ observés dans le DMSO-d_6 pour les deux aldéhydes 17 et 18 apparaissent encore faibles vis à vis de la valeur (0,37 Hz) signalée (21) pour ce type de couplage dans l'acétyl-1 pyrrolecarbaldéhyde-2, mais la détermination de ^4J est, dans notre cas, entachée d'une incertitude élevée.

L'examen du tableau II montre de plus que les pourcentages de conformères sont très influencés par la nature du solvant : de même que pour tous les produits étudiés la porportion de conformère trans augmente avec la polarité du solvant.

Mais, pour les composés 17 et 18, il apparaît que le conformère le plus polaire n'est pas nécessairement stabilisé par le solvant le plus polaire : il y a alors vraisemblablement rupture des liaisons intramoléculaires proton iminique-oxygène du groupe formyle et formation de liaisons intermoléculaires proton iminique-oxygène du solvant polaire.

A l'exception du thioester aldéhyde 3-4 10 étudié à 60 MHz sur JEOL C-60 HL, les spectres RMN ont été enregistrés à 100 MHz sur un appareil VARIAN XL 100 en se "lockant" sur le TMS.

Conditions : temps de balayage (ST) : 2500 et 5000 s.
largeur de balayage (SW) : 25 et 50 Hz.
vitesse de balayage : $\leqslant$ 0,01 Hz/s.
concentrations des solutions utilisées : $\leqslant$ 30 mg pour 0,5 cm^3 de solvant.

Les spectres ont été analysés au premier ordre et les constantes de couplage ont été mesurées directement sur le spectre. Pour la plupart des composés, la précision sur une valeur de J est de ± 0,03 Hz.

Pour certains produits et en raison, d'une part des couplages des protons cycliques avec l'hydrogène iminique et, d'autre part, de la présence même de l'atome d'azote, le signal du seul proton aldéhydique a pu être analysé.

Le découplage hétéronucléaire de ^{14}N a été réalisé dans les laboratoires de la société VARIAN à ZUG (Suisse).

Signe des constantes de couplage.

Nous n'avons pas déterminé les signes relatifs des diverses constantes de couplage. Aussi toutes les constantes de couplage sont-elles données en valeur absolue *.

---

* Ce problème a été étudié par d'autres auteurs [(21), (24)] : les constantes ^5J sont positives, les constantes ^4J négatives.

BIBLIOGRAPHIE

(1) L. LUNAZZI, G.F. PEDULLI, M. TIECCO, C. VINCENZI et C.A. VERACINI, *J. chem. Soc. Perkin II*, 1972, p. 751.

(2) A. HUDSON et J.W.E. LEWIS, *Tetrahedron*, 1970, 26, 4413.

(3) T.N. HUCKERBY, *Tetrahedron Letters*, 1971, p. 3497.

(4) L. LUNAZZI, G.F. PEDULLI, M. TIECCO et C.A. VERACINI, *J. chem. Soc. Perkin II*, 1972, p. 755.

(5) P. BUCCI, C.A. VERACINI et M. LONGERI, *Chem. Phys. Letters*, 1972, 15, 396.

(6) P.L. BARILI, L. LUNAZZI et C.A. VERACINI, *Mol. Phys.*, 1972, 24, 673.

(7) L. LUNAZZI et C.A. VERACINI, *J. chem. Soc. Perkin II*, 1973, p. 1739.

(8) G.J. KARABATSOS et F.M. VANE, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, 85, 3886.

(9) K.-I. DAHLQVIST et S. FORSEN, *J. phys. Chem.*, 1965, 69, 1760.

(10) K.-I. DAHLQVIST et S. FORSEN, *J. phys. Chem.*, 1965, 69, 4062.

(11) L. ARLINGER, K.-I. DAHLQVIST et S. FORSEN, *Acta chem. scand.*, 1970, 24, 672.

(12) R.A. JONES et P. H. WRIGHT, *Tetrahedron Letters*, 1968, p.5495.

(13) M.L. MARTIN, J.-C. ROZE, G.J. MARTIN et P. FOURNARI, *Tetrahedron Letters*, 1970, p. 3407.

(14) B. ROQUES, S. COMBRISSON, C. RICHE et C. PASCARD-BILLY, *Tetrahedron*, 1970, 26, 3555.

(15) B. ROQUES et M.C. FOURNIE-ZALUSKI, *Org. Magnetic Resonance*, 1971, 3, 305.

(16) S. COMBRISSON, B. ROQUES, P. RIGNY et J.J. BASSELIER, *Canad. J. Chem.*, 1971, 49, 904.

(17) B. ROQUES, C. JAUREGUIBERRY, M.C. FOURNIE-ZALUSKI et S. COMBRISSON, *Tetrahedron Letters*, 1971, p. 2693.

(18) B.R. LARSEN, F. NICOLAISEN et J.T. NIELSEN, *Acta chem. scand.*, 1972, 26, 1736.

(19) M.C. FOURNIE-ZALUSKI et B. ROQUES, *Tetrahedron Letters*, 1970, p. 4909.

(20) M. FARNIER et T. DRAKENBERG, *Tetrahedron Letters*, 1973, p. 429.

(21) B.P. ROQUES et S. COMBRISSON, *Canad. J. Chem.*, 1973, 51, 573.

(22) H.J. ANDERSON et H. NAGY, *Canad. J. Chem.*, 1972, 50, 1961.

(23) R. FREEMAN et R.C. JONES, *J. chem. Phys.*, 1970, 52, 465.

(24) S. SHIMOKAWA, H. FUKUI et J. SOHMA, *Mol. Phys.*, 1970, 19, 695.

(25) B. ROQUES et M.C. FOURNIE-ZALUSKI, *Tetrahedron Letters*, 1971, p. 145.

(26) L. ONSAGER, *J. amer. chem. Soc.*, 1936, 58, 1486.

Spectroscopie RMN en variation de température : détermination de barrières de rotation interne.

L'utilisation de la RMN en variation de température a permis de déterminer les barrières de rotation de quelques aldéhydes et cétones hétérocycliques et, par analyse complète des formes de raies, les paramètres d'activation ont été précisés tant en série furannique pour l'aldéhyde-2 (1) et l'acétyl-2 (2) qu'en série N-méthylpyrrolique pour l'aldéhyde-2 (3).

Dans ce dernier travail, les auteurs ont signalé :

- d'une part, l'impossibilité d'effectuer une telle étude sur les isostères thiophéniques en raison de barrières de rotation trop faibles (températures de coalescence trop basses) et de proportions très inégales des deux conformères,

- d'autre part, le fait que le pyrrolecarbaldéhyde-2 se comporte d'une façon tout à fait identique à son homologue N-méthylé, mais les valeurs des énergies d'activation n'ont pas été mentionnées.

Par ailleurs, et toujours en série pyrrolique, l'influence de la nature d'un reste alkyle lié à l'hétéroatome sur la valeur des paramètres d'activation a également été récemment envisagée (4) par l'étude des barrières de rotation des aldéhydes-2 correspondants.

Ainsi qu'il apparaît, les études n'ont porté que sur un nombre restreint de dérivés carbonylés et les seuls composés étudiés sont ceux pour lesquels le carbonyle est en position α (notons toutefois qu'une barrière de rotation pour le N-*t*-butylpyrrolecarbaldéhyde-3 vient d'être signalée (5)).

De plus, et à notre connaissance, aucun aldéhyde hétérocyclique

C-substitué n'a été étudié.

Or les résultats des études conformationnelles exposées dans le chapitre précédent permettaient de supposer que pour certaines des molécules étudiées il serait possible de préciser l'effet des positions relatives et respectives du groupe formyle et du substituant sur les grandeurs caractéristiques des barrières de rotation des aldéhydes α et β pyrroliques substitués.

En ce qui concerne l'aldéhyde-β pyrrolique, le conformère NO-*trans* est très majoritaire à température ambiante et l'étude en variation de température (solvant : acétone-éther éthylique) a montré que la température de coalescence était inférieure à -100°C. Cette dernière constatation est également valable pour les aldéhydes-β C-substitués dont nous avons examiné le comportement à température ambiante ; nous n'avons pu, de ce fait, déterminer les barrières de rotation pour cette série de composés.

A l'opposé pour les aldéhydes-α pyrroliques, des études paraissaient pouvoir être réalisées puisque le pyrrolecarbaldéhyde-2 lui-même laisse apparaître à -70°C des signaux distincts pour les conformères cis et trans. Pour les aldéhydes-α pyrroliques C-substitués, l'influence de la nature du substituant semblait, *a priori*, plus particulièrement intéressante à préciser dans le cas de pyrrolecarbaldéhydes-2 substitués en 5 par un groupe carboxylate d'éthyle, formyle ou nitro. En effet, pour ces trois composés et à température ambiante, le rapport des populations des conformères cis et trans du groupe formyle est nettement plus faible que pour le pyrrolecarbaldéhyde-2, ceci à la différence des aldéhydes substitués en 3 et 4 (voir page 117).

L'étude a été entreprise sur ces trois produits mais elle n'a conduit à des résultats que dans les cas où le substituant est le groupe carboxylate d'éthyle ou le groupe formyle. Pour le nitro-5 pyrrolecarbaldéhyde-2, la température de coalescence apparaît trop basse et de plus la solubilité du composé est très faible pour des températures de l'ordre de -100°C.

Avant d'examiner les résultats obtenus pour l'ester aldéhyde 2-5 et le dialdéhyde 2-5, nous rappellerons brièvement les éléments de base de la théorie que nous avons utilisée pour accéder aux paramètres d'activation.

I - ETUDE DE PHENOMENES D'ECHANGE PAR RMN POUR DES SYSTEMES NON COUPLES OU FAIBLEMENT COUPLES.

L'utilisation de la RMN pour des études cinétiques a été introduite par HAHN et MAXWELL (6), puis par GUTOWSKY, Mc CALL et SCHLICHTER (7). Plus tard Mc CONNELL a montré (8) que les équations de BLOCH (9) pouvaient être directement généralisées en y incluant le phénomène d'échange.

Les deux équations de BLOCH donnant les variations des composantes u et v du moment macroscopique M en fonction du temps t peuvent être groupées dans une équation complexe de la variable G = u + iv.

En l'absence d'échange et de saturation, pour deux sites A et B, on peut écrire :

$$(1)\quad \begin{cases} \dfrac{dG_A}{dt} + \left[\dfrac{1}{T_{2A}} - i(\omega_o - \omega_A)\right] G_A = - i\gamma H_1 M_{OA} \\ \dfrac{dG_B}{dt} + \left[\dfrac{1}{T_{2B}} - i(\omega_o - \omega_B)\right] G_B = - i\gamma H_1 M_{OB} \end{cases}$$

ou en posant $\alpha_j = \dfrac{1}{T_{2j}} - i(\omega_o - \omega_j)$

$$(2)\quad \begin{cases} \dfrac{dG_A}{dt} + \alpha_A G_A = - i\gamma H_1 M_{OA} \\ \dfrac{dG_B}{dt} + \alpha_B G_B = - i\gamma H_1 M_{OB} \end{cases}$$

Selon Mc CONNEL (8), et pour tenir compte des transferts de magnétisation provenant des phénomènes d'échange entre les sites A et B,

$$A \underset{1/\tau_B}{\overset{1/\tau_A}{\rightleftharpoons}} B$$

les équations de BLOCH (2) doivent être modifiées de la façon suivante :

$$(3)\quad \begin{cases} \dfrac{dG_A}{dt} + \alpha_A G_A = - i\gamma H_1 M_{OA} + \dfrac{G_B}{\tau_B} - \dfrac{G_A}{\tau_A} \\ \dfrac{dG_B}{dt} + \alpha_B G_B = - i\gamma H_1 M_{OB} + \dfrac{G_A}{\tau_A} - \dfrac{G_B}{\tau_B} \end{cases}$$

avec $\frac{p_A}{\tau_A} = \frac{p_B}{\tau_B}$

p_A et p_B : populations dans les sites A et B

τ_A et τ_B : temps de vie d'un noyau dans les sites A et B.

Les équations *(3)* peuvent être résolues en "slow passage" $\left(\frac{dG_A}{dt} = \frac{dG_B}{dt} = 0\right)$ et la magnétisation totale G est :

$$G = G_A + G_B = - i\gamma H_1 M_0 \frac{\tau_A + \tau_B + \tau_A\tau_B(\alpha_A p_B + \alpha_B p_A)}{(1 + \alpha_A\tau_A)(1 + \alpha_B\tau_B) - 1} \qquad (4)$$

$$\left(\text{avec } M_0 = \frac{M_{0A}}{p_A} = \frac{M_{0B}}{p_B}\right)$$

Le signal d'absorption est alors donné par la partie imaginaire v de G dont l'équation peut être programmée en langage FØRTRAN.

Cette méthode d'approche du problème permet l'étude de systèmes non couplés, mais elle peut également être étendue à des systèmes (à 2 ou n sites) faiblement couplés et nous préciserons comment, dans les deux cas étudiés, ont été introduites les constantes de couplage.

II - ETUDE DU FORMYL-5 PYRROLECARBOXYLATE-2 D'ETHYLE.

1 - Spectre RMN.

Le groupe formyle de cet ester aldéhyde peut exister sous les deux conformations NO-*trans* (I) et NO-*cis* (II) :

(5)

(I) (II)

A température ambiante, le spectre RMN de ce composé a été analysé (voir page 127). A basse température, seule l'étude du signal du proton aldéhydique permet la détermination des paramètres d'activation. En effet le proton H_4 est couplé avec l'hydrogène iminique et, par là-même, l'analyse de son signal est difficile.

En abaissant progressivement la température jusqu'à -110°C, le signal aldéhydique s'élargit ; la température de coalescence est atteinte au voisinage de -80°C ; au dessous de -90°C, apparaissent les signaux des groupes formyle des conformères NO-*cis* et NO-*trans*, le plus intense étant le moins déblindé (quelques exemples des signaux obtenus pour le proton aldéhydique sont reportés *figure* 1 pages suivantes).

Ces signaux sont élargis, mais aucune constante de couplage ($J_{CHO_5-H_3}$ ou H_4, J_{CHO_5-NH}) n'est mesurable (aux basses températures, la résolution de l'appareillage est alors insuffisante).

Cependant ces couplages interviennent dans le calcul des valeurs des paramètres d'activation et, compte tenu des résultats de nos études à température ambiante, nous avons adopté les valeurs suivantes :

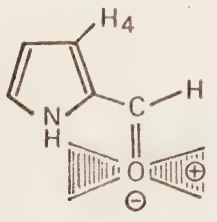
- pour le conformère NO-*trans* :

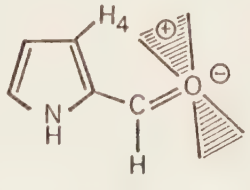
$$J_1 = {}^5J_{CHO_5-H_3} = 0,7 \text{ Hz}$$
$$J_2 = {}^4J_{CHO_5-H_4} = 0,4 \text{ Hz}$$

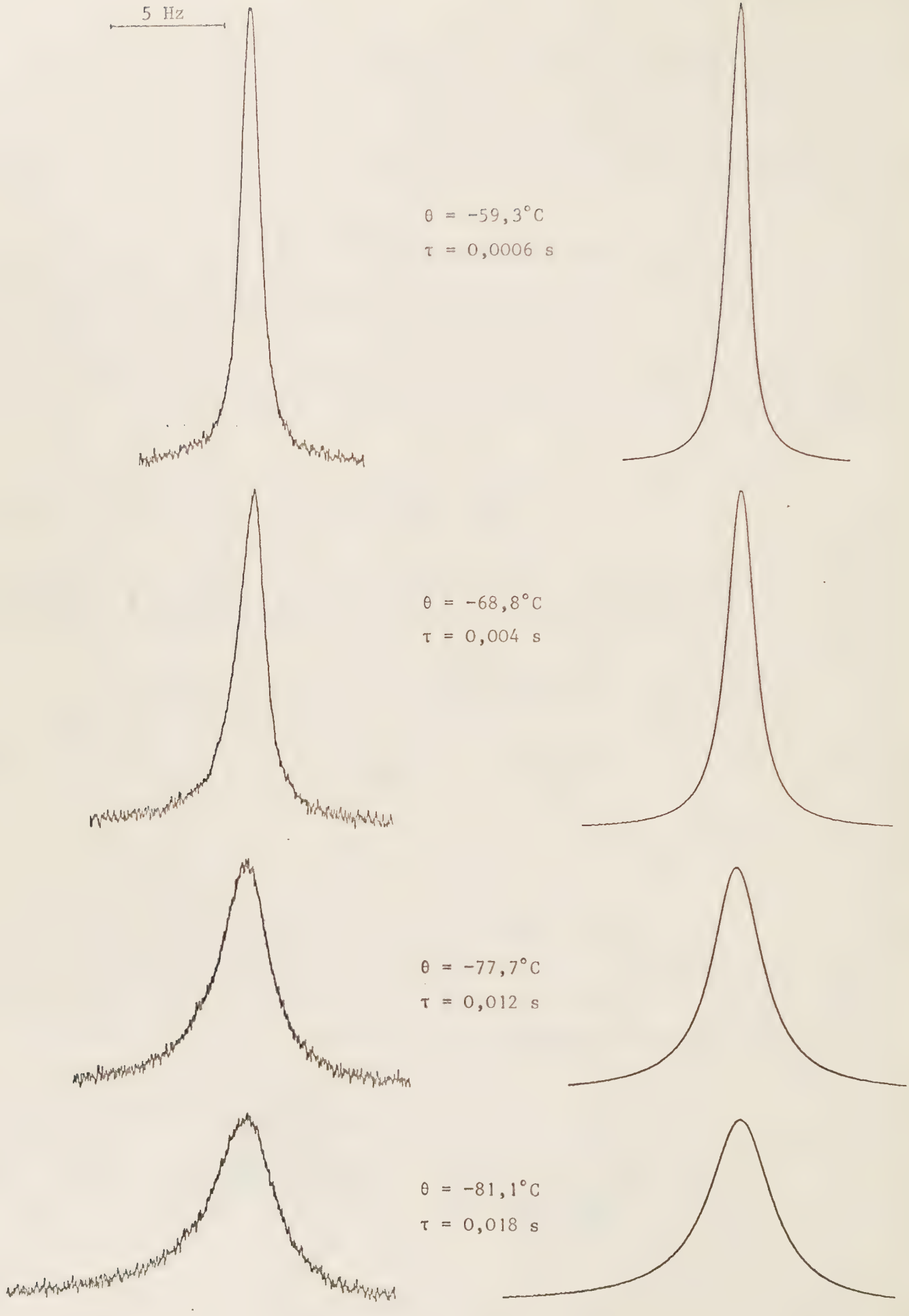
- pour le conformère NO-*cis* :

$$J'_3 = {}^4J_{CHO_5-NH} = 0,3 \text{ Hz}$$

L'attribution des signaux observés pour chacun des conformères a été réalisée en prenant comme zones d'anisotropie du carbonyle celles proposées par ApSIMON *et al.* (10) (celles de JACKMAN (11) conduiraient - et ont conduit (1), (2), (3) - à une attribution inverse) :






5 Hz
θ = -59,3°C
τ = 0,0006 s
θ = -68,8°C
τ = 0,004 s
θ = -77,7°C
τ = 0,012 s
θ = -81,1°C
τ = 0,018 s

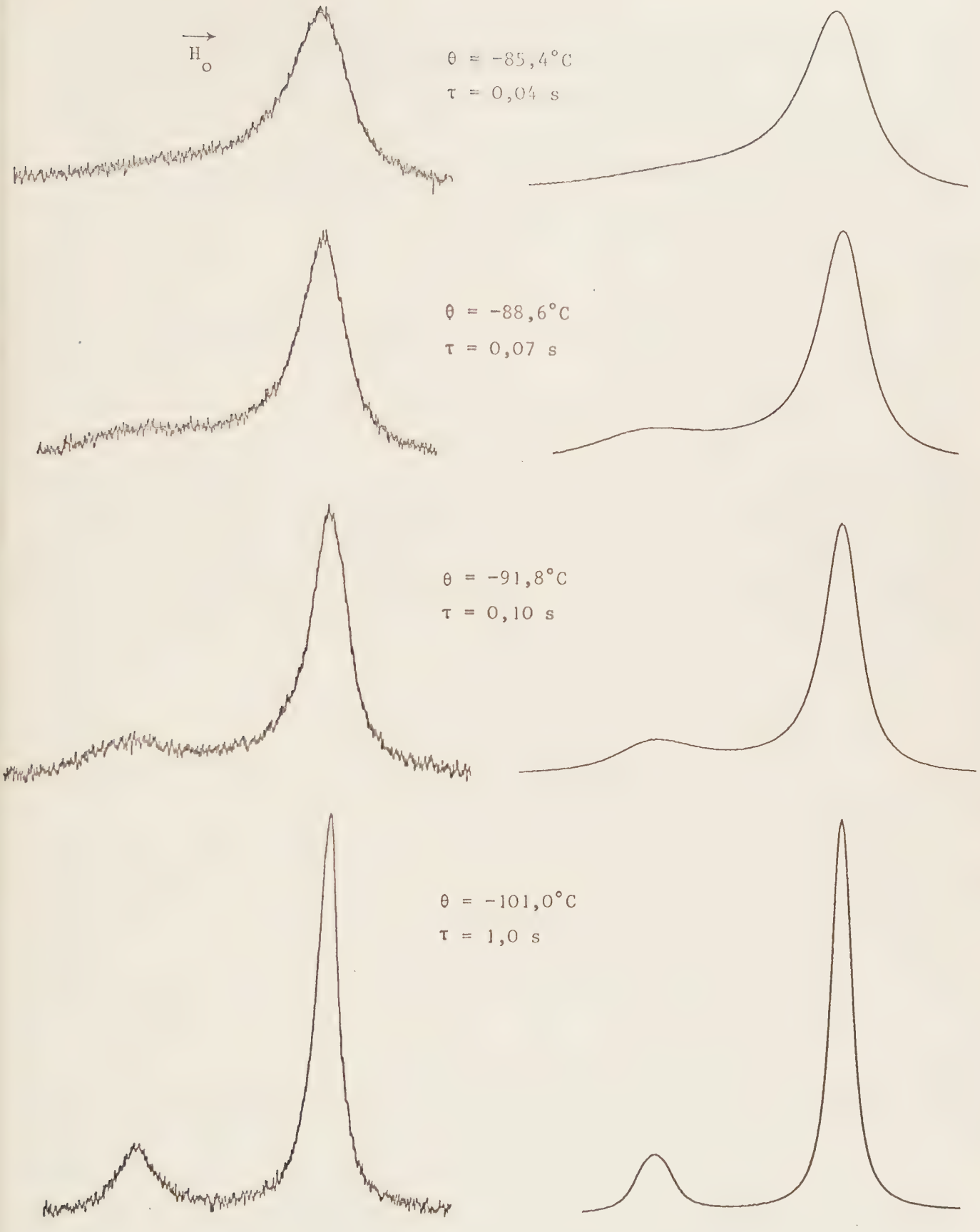


Figure 1 : Exemples de spectres expérimentaux et théoriques du proton aldéhydique du formyl-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle.

D'après ce modèle, le signal de H_4 le plus blindé - et d'ailleurs le moins intense - est attribuable au conformère NO-*trans* ; il en résulte que le signal aldéhydique du conformère trans doit être le plus déblindé. Ces résultats rejoignent ceux observés pour le furfural (1) et l'aldéhyde-2 du N-méthylpyrrole (3). A noter également que cette étude montre que le conformère trans est bien minoritaire ainsi qu'il a été déterminé à l'aide de la stéréospécificité des couplages ^5J et ^4J.

2 - Populations des conformères et paramètres d'activation.

Dans le domaine de températures pour lequel la morphologie du signal du proton aldéhydique varie, les constantes de vitesse k_I et k_{II} peuvent être déterminées par analyse totale de la forme de raie de ce signal.

L'équation décrivant la forme de raie est une fonction des temps de relaxation spin-spin $T_{2(I)}$ et $T_{2(II)}$, de la différence de glissement $\delta\nu$ entre les protons qui s'échangent, du temps de vie $\tau = 1/k_I$ du proton aldéhydique dans la conformation trans, de la population p du conformère trans.

L'équation tient compte également des trois constantes de couplage J_1, J_2 et J_3' définies précédemment et si l'on désigne :

par J_1, J_2, J_3 les constantes de couplage $^5J_{CHO_5-H_3}$, $^4J_{CHO_5-H_4}$ et $^4J_{CHO_5-NH}$ pour le conformère NO-*trans*

et par J_1', J_2', J_3' ces mêmes constantes de couplage dans le cas du conformère NO-*cis*,

les relations donnant α_A et α_B (voir page 135) s'écrivent :

$$(6) \quad \begin{cases} \alpha_A = \dfrac{1}{T_{2A}} - i\left[\omega_o - (\omega_A + J_1 + J_2 + J_3)\right] \\ \alpha_B = \dfrac{1}{T_{2B}} - i\left[\omega_o - (\omega_B + J_1' + J_2' + J_3')\right] \end{cases}$$

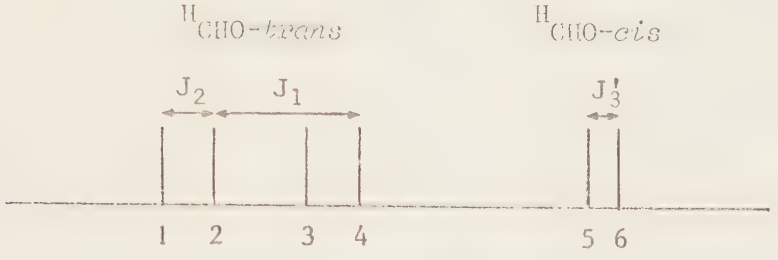
(les différentes constantes de couplage étant prises en unités de ω).

On peut assumer raisonnablement qu'une transition du groupe formyle d'une position d'équilibre à une autre a lieu en un temps si court que les états de spins des différents protons restent inchangés.

De façon générale, pour un système de trois protons H_ℓ, H_m, H_n couplés avec un quatrième susceptible d'occuper deux sites, huit combinaisons de

spins sont possibles pour les protons H_ℓ, H_m et H_n et les échanges ne peuvent avoir lieu qu'entre conformères de même état de spins.

Dans le cas envisagé, avec les trois protons H_{NH}, H_3 et H_4, les constantes J_3 pour le conformère NO-*trans* et J'_1 et J'_2 pour le conformère NO-*cis* sont considérées comme nulles. Le spectre théorique présente alors la morphologie suivante :



Mais on doit considérer huit couples d'équations de type *(3)* correspondant à huit couples de valeurs α_A et α_B de type *(6)* et qui conduisent à huit équations, G_a à G_h de type *(4)*. En prenant comme références les raies 1 pour le conformère trans et 5 pour le conformère cis, les huit couples de valeurs à retrancher de ω_o dans les relations *(6)* sont les suivants :

ω_1 et ω_5
ω_1 et $\omega_5 + J'_3$
$\omega_1 + J_2$ et ω_5
$\omega_1 + J_2$ et $\omega_5 + J'_3$
$\omega_1 + J_1$ et ω_5
$\omega_1 + J_1$ et $\omega_5 + J'_3$
$\omega_1 + J_1 + J_2$ et ω_5
$\omega_1 + J_1 + J_2$ et $\omega_5 + J'_3$

La sommation de tous les moments G_a à G_h donne l'expression complexe de la forme du signal.

Les variations des temps de relaxation spin-spin, T_2, et de la différence de glissement chimique, $\delta\nu$, en fonction de la température ont été introduites selon les modalités décrites par DRAKENBERG *et al.* (12).

Par analyse complète des formes de raies, les spectres théoriques ont été simulés pour des températures variant de -50 à -110°C ; mais les temps de vie τ et par là-même les paramètres d'activation, ne peuvent être obtenus de façon

suffisamment précise que pour les températures comprises entre -68,8 et -91,8°C. Le tableau I indique, entre autres, les valeurs de τ obtenues à différentes températures.

Les valeurs des paramètres d'activation sont calculées à l'aide de l'équation d'EYRING *(7)* :

$$k = \frac{1}{\tau} = \frac{\kappa k_B T}{h} \exp(-\Delta G^{\ddagger}/RT) \qquad (7)$$

dans laquelle on prend $\kappa = 1$.

TABLEAU I.

Temps de vie et paramètres d'activation pour le formyl-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle.

θ (°C)	τ (s)	$\Delta G^{\ddagger}_I$ (kcal.mole^{-1})
-91,8	0,10	9,60
-88,6	0,07	9,64
-85,4	0,04	9,61
-81,1	0,018	9,52
-77,7	0,012	9,55
-72,3	0,006	9,55
-68,8	0,004	9,56

Les valeurs de τ permettent la détermination des constantes k_I et celle des enthalpies libres d'activation $\Delta G^{\ddagger}_I$ (voir tableau I). L'enthalpie $\Delta H^{\ddagger}_I$ et l'entropie $\Delta S^{\ddagger}_I$ d'activation sont déduites de la droite $\log(\tau T) = f\left(\frac{1}{T}\right)$ (*figure* 2, page 143).

Les valeurs ainsi obtenues sont les suivantes :

$$\Delta G^{\ddagger}_{T_c}(I) = 9,55 \pm 0,05 \text{ kcal.mole}^{-1}$$

$$\Delta H^{\ddagger}_I = 10,0 \pm 0,5 \text{ kcal.mole}^{-1}$$

$$\Delta S^{\ddagger}_I = 2 \pm 3 \text{ cal.mole}^{-1}\text{°K}^{-1}$$

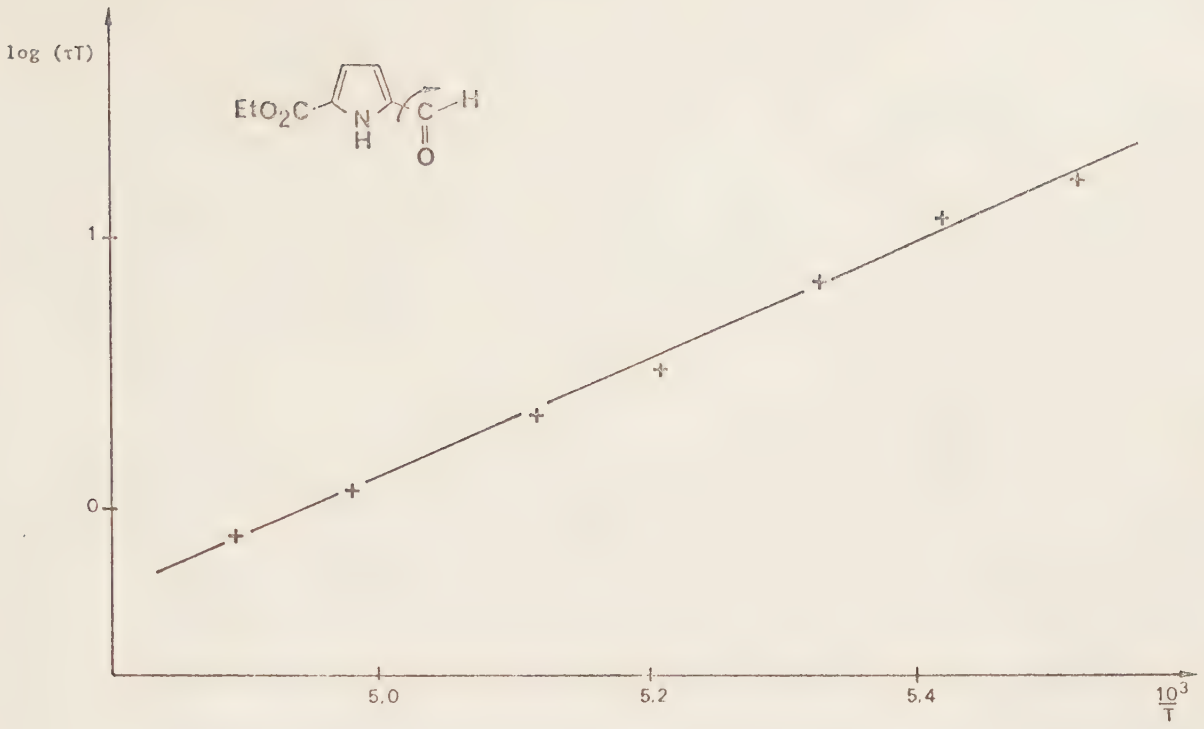


Figure 2 : Courbe log (τT) en fonction de $\frac{1}{T}$

La valeur de la constante K de l'équilibre *(5)* se détermine aisément par la relation :

$$K = \frac{1-p}{p}$$

A la température de coalescence T_c, il existe 25% de conformère trans (I) (p = 0,25). L'enthalpie libre ΔG° correspondant à l'équilibre I ⇄ II est déduite de K et ainsi, à la température T_c, on trouve :

$$\Delta G^\circ_{T_c} = -0{,}42 \text{ kcal.mole}^{-1}$$

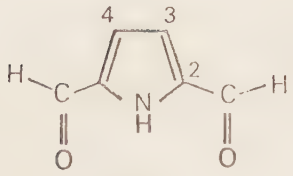
$$\text{d'où } \Delta G^{\ddagger}_{T_c(II)} = 9{,}97 \text{ kcal.mole}^{-1}$$

III - ETUDE DU PYRROLEDICARBALDEHYDE-2,5.

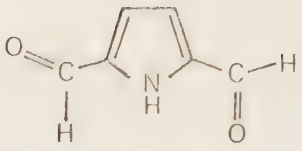
1 - Spectre RMN.

A priori, le pyrroledicarbaldéhyde-2,5 peut être envisagé sous trois conformations NO-*cis-cis*, NO-*trans-trans* et NO-*cis-trans* (ou *trans-cis*) notées

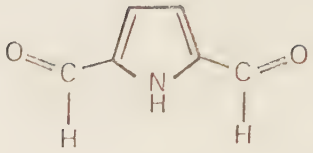
cc, *tt* et *ct* (ou *tc*) :



cc



ct, *tc*



tt

Les spectres RMN de ce composé ont été relevés entre la température ambiante et -120°C. A température ambiante aucun couplage ne peut être mis en évidence. Par décroissance progressive de la température, le signal relatif aux deux protons aldéhydiques s'élargit et la coalescence est atteinte pour une température voisine de -95°C. A des températures plus basses, on distingue trois signaux, le signal le plus intense apparaissant au centre (quelques types de spectres obtenus lors de cette étude sont reproduits *figure* 3 page suivante).

Sur le spectre à -117,6°C on distingue les trois signaux, mais on ne peut alors déceler aucune constante de couplage en raison : de la très faible concentration utilisée, des valeurs peu élevées des constantes de couplage (< 1 Hz) et de la présence de l'hétéroatome cyclique. D'autre part - et pour les mêmes raisons (auxquelles s'ajoute l'existence du couplage H_β-H_{NH}) - seuls les signaux aldéhydiques peuvent être analysés. Cependant pour l'étude des barrières de rotation, les couplages $J_{CHO_2-H_3}$ ou H_4 et J_{CHO_2-NH} ont été envisagés (avec les valeurs indiquées précédemment dans l'étude de l'ester aldéhyde 2-5).

Les signaux observés à -117,6°C ont été attribués par référence, d'une part au modèle d'anisotropie du carbonyle de ApSIMON *et al.* (10), d'autre part aux glissements chimiques respectifs du groupe formyle en cis et en trans observés pour l'ester aldéhyde 2-5. Ainsi le signal central est attribuable au conformère NO-*cis-cis*. Les deux autres signaux sont relatifs aux deux protons aldéhydiques du conformère NO-*cis-trans* : le signal le plus déblindé est celui du proton du groupe formyle en trans, le plus blindé est celui du proton du groupe formyle en cis. Les signaux latéraux correspondent donc au même conformère *ct*. On peut noter toutefois que le signal le plus déblindé est plus élargi que celui attribuable au groupe formyle cis, ce résultat est certainement dû au fait que le proton du groupe formyle en trans est couplé à la fois avec H_3 et H_4 alors que celui en cis n'est couplé qu'avec l'hydrogène iminique.

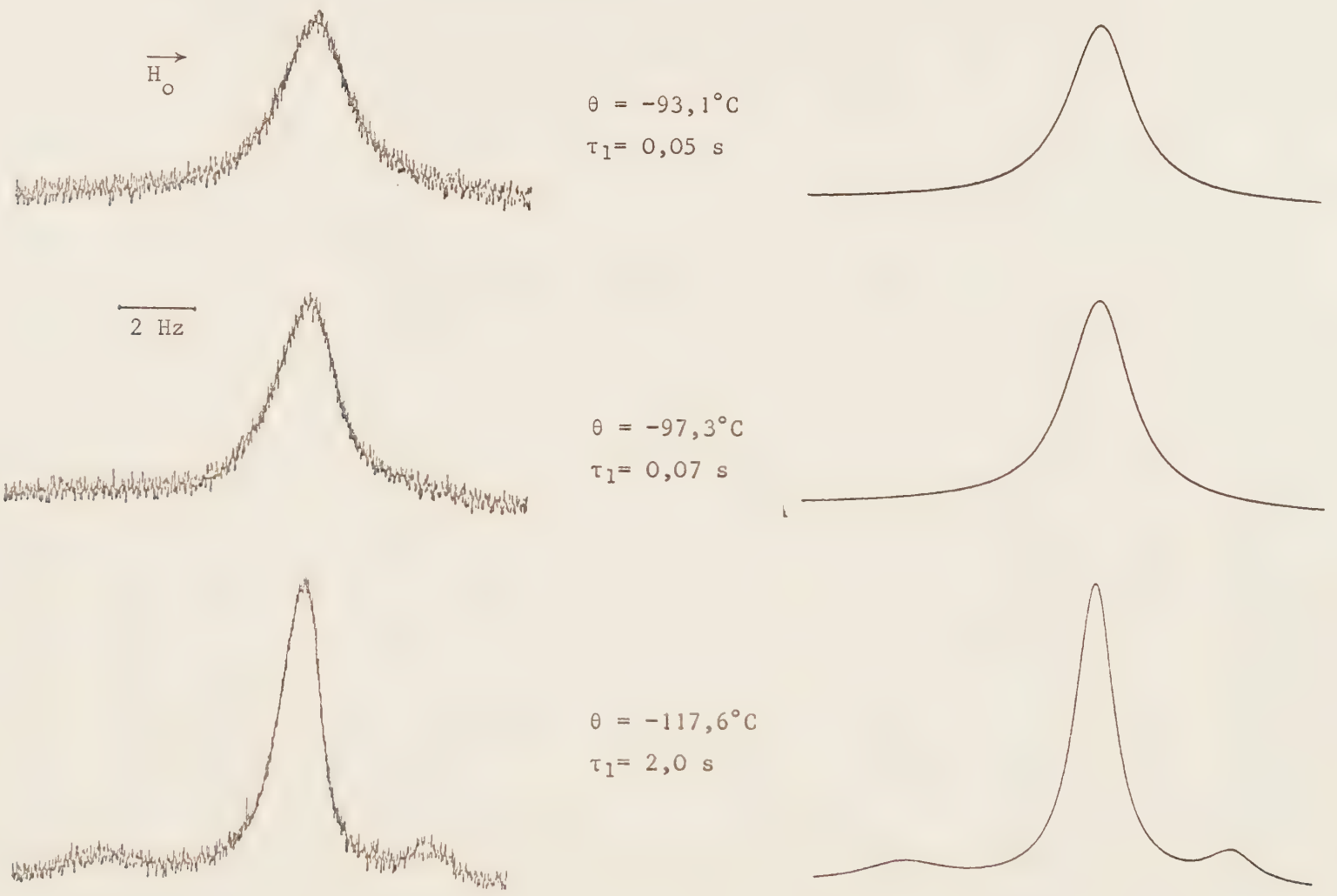
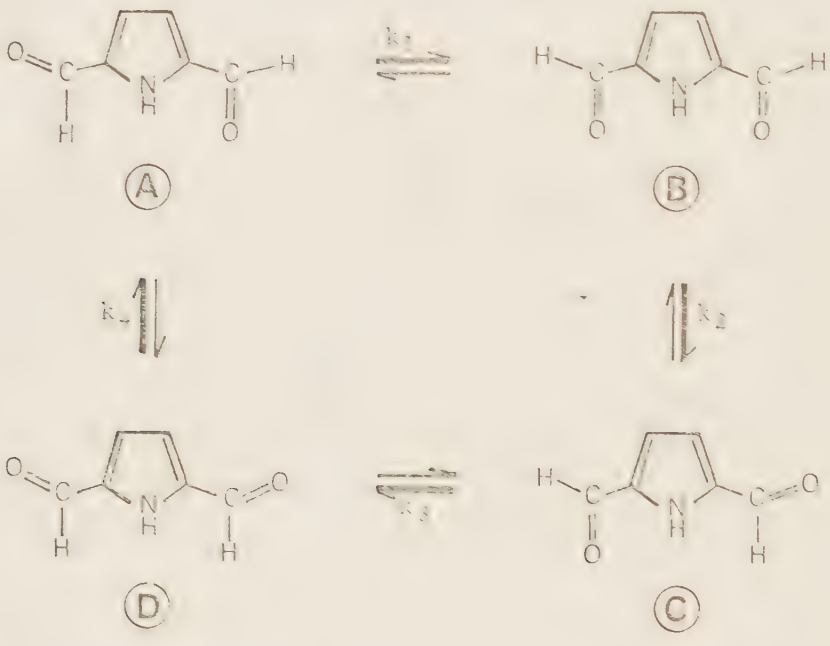


Figure 3 : Exemples de spectres expérimentaux et théoriques des protons aldéhydiques du pyrroledicarbaldéhyde-2,5.

Quant au dernier conformère, *tt*, s'il existe, sa population est trop faible pour que le signal correspondant puisse être décelé. Remarquons d'ailleurs que dans les études (par RMN en mésophase nématique (13) et par RPE (14)) de l'isostère thiophénique, le conformère *tt* a également été envisagé comme ayant un "poids" négligeable.

2 - Pourcentage des conformères - Paramètres d'activation.

L'étude a été effectuée en envisageant un échange entre quatre sites A,B,C,D :



L'équation utilisée pour calculer la forme des signaux résultant de cet échange entre quatre sites est obtenue selon le procédé précédemment décrit pour l'échange à deux sites :

soient τ_1, τ_2, τ_3 et τ_4 les temps de vie correspondant aux constantes k_1 à k_4 ($k = 1/\tau$),

P_A, P_B, P_C et P_D les populations des conformères dans les sites A à D ($P_A = P_C$ dans le cas étudié).

Les équations de type *(3)* s'écrivent :

$$(8)\quad \begin{cases} \alpha_A G_A = -i\gamma H_1 M_{OA} + \dfrac{G_B}{\tau_2} + \dfrac{G_D}{\tau_4} - G_A\left(\dfrac{1}{\tau_1} + \dfrac{1}{\tau_3}\right) \\ \alpha_B G_B = -i\gamma H_1 M_{OB} + (G_A + G_C)\dfrac{1}{\tau_1} - G_B \dfrac{2}{\tau_2} \\ \alpha_C G_C = -i\gamma H_1 M_{OC} + \dfrac{G_B}{\tau_2} + \dfrac{G_D}{\tau_4} - G_C\left(\dfrac{1}{\tau_1} + \dfrac{1}{\tau_3}\right) \\ \alpha_D G_D = -i\gamma H_1 M_{OD} + (G_A + G_C)\dfrac{1}{\tau_3} - G_D \dfrac{2}{\tau_4} \end{cases}$$

La résolution de ce système d'équations permet le calcul du moment complexe total $G = G_A + G_B + G_C + G_D$ dont l'équation est une fonction des temps de vie τ_1 à τ_4, des temps de relaxation $(T_2)_j$, des populations p_j dans chaque site et des glissements chimiques des protons aldéhydiques des divers conformères. Dans les calculs, le pourcentage de conformère *tt* a été estimé à 1% (soit $p_D = 0{,}01$). Cette valeur peut toutefois être modifiée dans d'assez larges proportions sans changement notable de la forme des raies. La connaissance d'un seul temps de vie permettant - compte tenu des populations - la détermination des autres, nous n'avons indiqué sur la *figure* 3 que les temps de vie τ_1.

D'autre part, les constantes de couplage ont été introduites comme signalé dans le cas de l'ester aldéhyde 2-5.

Dans les conditions expérimentales utilisées, la précision sur les temps de vie n'est suffisante que lorsqu'on opère à des températures peu éloignées de la tempéture T_C de coalescence.

Les divers paramètres d'activation ne peuvent donc pas être tous obtenus avec une incertitude significative et en particulier il n'est possible de calculer ni l'enthalpie $\Delta H^{\ddagger}$, ni l'entropie $\Delta S^{\ddagger}$ d'activation. Seule l'enthalpie libre d'activation $\Delta G^{\ddagger}$ peut être déterminée et ce, uniquement au voisinage de la coalescence. L'équation *(7)* conduit à :

$$\Delta G^{\ddagger}_{A \rightarrow B} = 9{,}26 \text{ kcal.mole}^{-1} \text{ à } -93{,}1°C$$

$$\Delta G^{\ddagger}_{A \rightarrow B} = 9{,}16 \text{ kcal.mole}^{-1} \text{ à } -97{,}3°C$$

L'enthalpie libre d'activation $\Delta G^{\ddagger}_{T_C}$ correspondant au passage du conformère

A au conformère B peut, à la température de coalescence, être considérée comme voisine de 9,2 kcal.mole^{-1}, l'incertitude sur cette valeur étant de l'ordre de 0,1 kcal.mole^{-1}.

A la coalescence, les populations des conformères sont les suivantes :

$$p_A = p_C = 0,10 \qquad p_B = 0,79$$

Ainsi le dialdéhyde 2-5 existe à environ 80% sous la forme *cc* et 20% sous la forme *ct* (ou *tc*).

L'enthalpie libre $\Delta G^\circ_{T_C}$ correspondant à l'équilibre A $\rightleftarrows$ B se détermine alors aisément :

$$\Delta G^\circ_{T_C} = - 0,73 \text{ kcal.mole}^{-1}$$

d'où $\Delta G^{\ddagger}_{T_C}(B \rightarrow A) = \Delta G^{\ddagger}_{T_C}(B \rightarrow C) = 9,9 \pm 0,1$ kcal.mole^{-1}

°
° °

Des valeurs des populations déterminées à basse température pour les deux composés étudiés se dégagent les remarques suivantes :

- les proportions des conformères obtenues pour le pyrrolecarbaldéhyde-2,5 sont voisines de celles déterminées pour son isostère thiophénique (par l'étude du spectre RMN en mésophase nématique (13) et par celle du spectre RPE (14)). Ce composé peut servir de meilleur point de comparaison que l'isostère furannique ((15),(16)) car le pyrrolecarbaldéhyde-2, comme le thiophènecarbaldéhyde-2, est pratiquement entièrement conformé en cis, ce qui n'est pas le cas pour le furfural ((1),(17)) ;

- les pourcentages de conformères obtenus pour l'ester aldéhyde 2-5 et le dialdéhyde 2-5 sont en bon accord avec les conclusions qui découlent de l'étude de ces mêmes composés par analyse des couplages ^5J et ^4J.

La nature d'un substituant en 5 influe de façon particulièrement sensible sur les paramètres cinétiques des équilibres conformationnels.

Ainsi, alors que les signaux des deux conformères du pyrrolecarbaldéhyde-2 apparaissent distinctement à -70°C, la température de coalescence n'est atteinte que vers -80°C pour l'ester aldéhyde 2-5 et vers -95°C pour le dialdéhyde 2-5.

A cet abaissement de la température de coalescence doit normalement correspondre une diminution des barrières de rotation. Or les barrières de rotation ont été déterminées (3) pour le N-méthylpyrrolecarbaldéhyde-2 :

$$\Delta G^{\ddagger}_{T_C}(\text{trans} \rightarrow \text{cis}) \simeq 11 \text{ kcal.mole}^{-1}$$

$$\Delta G^{\ddagger}_{T_C}(\text{cis} \rightarrow \text{trans}) \simeq 12 \text{ kcal.mole}^{-1}$$

(valeurs obtenues en attribuant les conformations cis et trans en tenant compte de la stéréospécificité des couplages ^5J et des zones d'anisotropie du carbonyle définies par ApSIMON *et al.* (10))

Or - selon ARLINGER *et al.* (3) - l'aldéhyde-2 du pyrrole se comporte de façon analogue à son dérivé N-méthylé, et pour des aldéhydes-2 pyrroliques N-substitués, la nature du substituant n'a que peu d'influence sur les enthalpies libres (4) (tant que le substituant est peu encombrant) : les valeurs précédentes peuvent être confrontées à celles déterminées pour l'ester aldéhyde (9,55 et 9,97 kcal.mole^{-1}) et le dialdéhyde (9,2 et 9,9 kcal.mole^{-1}).

La diminution notable des barrières de rotation est raisonnablement liée à l'influence de la nature du substituant. Or pour des aldéhydes benzoïques substitués en para par un atome ou un groupement X, les résultats suivants ont été obtenus (18) :

X	$\Delta G^{\ddagger}$ (kcal.mole^{-1})
H	7,9
OCH_3	9,2
$N(CH_3)_2$	10,8

Une substitution en para pour un groupe à effet mésomère donneur d'électrons a donc pour conséquence un accroissement de la barrière de rotation.

Les aldéhydes-2 pyrroliques substitués en 5 sont les analogues structuraux des aldéhydes benzoïques parasubstitués : il apparaît donc que la présence d'un substituant *électroattracteur* (CO_2Et ou CHO) se traduit normalement par une *décroissance* de la valeur de la barrière de rotation.

Si l'on extrapole les valeurs obtenues pour les deux aldéhydes pyrroliques étudiés au cas du nitro-5 pyrrolecarbaldéhyde-2, on doit s'attendre à une valeur encore plus faible pour $\Delta G^{\ddagger}$ puisque le groupe NO_2 a un effet (-M) plus élevé que celui de CO_2Et ou CHO. La température de coalescence doit donc être très basse et il n'est pas étonnant que nous n'ayons pu obtenir des résultats pour le nitroaldéhyde alors que, à température ambiante, les proportions de conformères paraissaient particulièrement favorables à une telle étude.

PARTIE EXPERIMENTALE

Formyl-5 pyrrolecarboxylate-2 d'éthyle.

L'étude a été réalisée sur la solution obtenue en dissolvant 15 mg de produit dans un mélange de 0,3 cm^3 d'acétone-d_6 et 0,3 cm^3 d'éther éthylique-d_{10} contenant du TMS comme référence interne. Le choix des solvants a été dicté d'une part par la solubilité du composé et d'autre part par la nécessité d'obtenir des températures égales ou inférieures à -100°C.

Les spectres RMN ont été enregistrés à 60 MHz à l'aide d'un spectromètre VARIAN A-60 A équipé en variation de température. Pour l'enregistrement des spectres, une expansion d'échelle de 1 Hz/cm a été utilisée et la vitesse de balayage a été de 0,02 Hz/s. Les déplacements chimiques ont été mesurés à l'aide de la technique des bandes de rotation en utilisant un générateur de fréquence HEWLETT-PACKARD Modèle 200 CD et un compteur de fréquence HEWLETT-PACKARD Modèle 5216 A. La résolution du spectromètre a été ajustée de façon à obtenir toujours la même largeur de raie pour le signal du TMS.

Les températures ont été déterminées selon la méthode décrite par DRAKENBERG *et al.* (12) en utilisant un capillaire contenant un mélange éther diméthylique-méthanol.

Pour ce composé la précision sur les valeurs des températures peut être estimée à ± 0,5°.

Pyrroledicarbaldéhyde-2,5.

En raison de la très faible solubilité de ce dialdéhyde à basse température et de la nécessité de travailler à des températures inférieures à -100°C, l'étude de ce composé a été effectuée sur une solution obtenue en dissolvant 10 mg de produit dans un mélange de 0,3 cm^3 d'acétone-d_6 et environ 0,3 cm^3 d'éther diméthylique.

Les spectres ont été relevés à 100 MHz sur un spectromètre VARIAN XL 100 dans les conditions suivantes :

- lock interne sur le signal de l'éther diméthylique.
- expansion d'échelle : 0,5 Hz/cm.
- vitesse de balayage : 0,05 Hz/s.

Les températures ont été mesurées directement à l'aide d'un thermocouple cuivre-constantan précalibré. La précision sur les valeurs des températures est alors de l'ordre de ± 1°.

Mesures cinétiques.

Les constantes de vitesse (ou les temps de vie) ont été déterminées par comparaison des spectres expérimentaux aux spectres théoriques obtenus à l'aide d'un ordinateur UNIVAC 1108.

BIBLIOGRAPHIE

(1) K.-I. DAHLQVIST et S. FORSEN, *J. phys. Chem.*, 1965, 69, 4062.

(2) L. ARLINGER, K.-I. DAHLQVIST et S. FORSEN, *Acta chem. scand.*, 1970, 24, 662.

(3) L. ARLINGER, K.-I. DAHLQVIST et S. FORSEN, *Acta chem. scand.*, 1970, 24, 672.

(4) C. JAUREGUIBERRY, M.C. FOURNIE-ZALUSKI, B. ROQUES et S. COMBRISSON, *Org. Magn. Resonance*, 1973, 5, 165.

(5) M.C. FOURNIE-ZALUSKI, C. JAUREGUIBERRY et B. ROQUES, *Tetrahedron Letters*, 1973, p. 4177.

(6) E.L. HAHN et D.E. MAXWELL, *Phys. Rev.*, 1952, 88, 1070.

(7) H.S. GUTOWSKY, D.W. Mc CALL et C.P. SLICHTER, *J. chem. Phys.*, 1953, 21, 279.

(8) H.M. Mc CONNELL, *J. chem. Phys.*, 1958, 28, 430.

(9) F. BLOCH, *Phys. Rev.*, 1946, 70, 460.

(10) J.W. ApSIMON, P.V. DEMARCO, D.W. MATHIESON, W.G. CRAIG, A. KARIM, L. SAUNDERS et W.B. WHALLEY, *Tetrahedron*, 1970, 26, 119.

(11) L.M. JACKMAN et S. STERNHELL, *Nuclear magnetic resonance spectroscopy in organic chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1959, p. 124.

(12) T. DRAKENBERG, K.-I. DAHLQVIST et S. FORSEN, *Acta chem. scand.*, 1970, 24, 694.

(13) L. LUNAZZI, G.F. PEDULLI, M. TIECCO et C.A. VERACINI, *J. chem. Soc. Perkin II*, 1972, p. 755.

(14) L. LUNAZZI, G.F. PEDULLI, M. TIECCO, C. VINCENZI et C.A. VERACINI, *J. chem. Soc. Perkin II*, 1972, p. 751.

(15) T.N. HUCKERBY, *Tetrahedron Letters*, 1971, p. 3497.

(16) P. BUCCI, C.A. VERACINI et M. LONGERI, *Chem. Phys. Letters*, 1972, 15, 396.

(17) M.L. MARTIN, J.-C. ROZE, G.J. MARTIN et P. FOURNARI, *Tetrahedron Letters*, 1970, p. 3407 ; B. ROQUES, S. COMBRISSON, C. RICHE et C. PASCARD-BILLY, *Tetrahedron*, 1970, 26, 3555 ; B. ROQUES et S. COMBRISSON, *Canad. J. Chem.*, 1973, 51, 573.

(18) F.A.L. ANET et M. AHMAD, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, 86, 119.

Moments dipolaires.

L'analyse conformationnelle d'un certain nombre d'aldéhydes hétérocycliques a été effectuée par étude de leur moment dipolaire [(1) à (7)], les résultats ainsi obtenus pouvant être confrontés avec ceux fournis par d'autres méthodes spectroscopiques (RMN par exemple).

La détermination des populations de conformères à partir des moments électriques nécessite le calcul du moment dipolaire de chacun des conformères : nous préciserons donc tout d'abord - succintement - les éléments de calcul de ces moments théoriques, puis nous indiquerons les valeurs qui découlent de la comparaison de ces moments et des moments expérimentaux.

I - ELEMENTS DE CALCUL DES MOMENTS THEORIQUES D'ALDEHYDES PYRROLIQUES.

Les moments μ_{cis} (μ_c) et μ_{trans} (μ_t) des aldéhydes pyrroliques étudiés ont été calculés en sommant vectoriellement le moment du pyrrole et le (ou les) incrément(s) de moment apporté(s) par le (ou les) substituant(s), compte tenu des considérations suivantes :

1 - les caractéristiques géométriques de la molécule de pyrrole sont celles indiquées par NYGAARD *et al.* (10) et le moment électrique du pyrrole (μ = 1,84 D dans le benzène, 2,05 D dans le dioxanne-1,4 (8)) est dirigé de l'azote

vers l'intérieur du cycle [(11) à (13)].

2 - les moments μ_{2c} et μ_{2t} des conformères cis et trans de l'aldéhyde-2 ont été déterminés [(8), (9)] par la relation vectorielle :

$$\vec{\mu}_{(2c \text{ ou } 2t)} = \vec{\mu}_{\text{pyrrole}} + \vec{\mu}_{\text{benzaldéhyde}}$$

[avec $\mu_{\text{benzaldéhyde}} = 2{,}99$ D (14)]

Les moments des formes cis et trans du pyrrolecarbaldéhyde-3 ont été calculés selon :

$$\vec{\mu}_{(3c)} = \vec{\mu}_{\text{pyrrole}} + \vec{\mu}_{\text{oxyde de mésityle}}$$
$$\vec{\mu}_{(3t)} = \vec{\mu}_{\text{pyrrole}} + \vec{\mu}_{\text{acroléine } s\text{-}trans}$$

avec : $\mu_{\text{oxyde de mésityle}} = 2{,}79$ D (15)

[ce composé existe sous la conformation *s-cis* (16)]

$\mu_{\text{acroléine } s\text{-}trans} = 3{,}11$ D (17)

3 - Pour les nitro-i pyrrolecarbaldéhydes-j, l'équation utilisée a été :

$$\vec{\mu}_{(jc \text{ ou } jt)} = \vec{\mu}_{\text{pyrrolecarbaldéhyde-j } (c \text{ ou } t)} + \vec{\mu}_{\text{nitro-i pyrrole}} - \vec{\mu}_{\text{pyrrole}}$$

avec : $\mu_{\text{nitro-2 pyrrole}} = 4{,}22$ D (9)
$\mu_{\text{nitro-3 pyrrole}} = 5{,}83$ D (9)

4 - Pour les iodoaldéhydes, faute de pouvoir disposer des iodo-2 et 3 pyrroles, les incréments apportés par l'atome d'iode en position α ou β ont été supposés identiques à ceux obtenus pour les isostères thiophéniques en prenant :

$\mu_{\text{thiophène}} = 0{,}54$ D (2)
$\mu_{\text{iodo-2 thiophène}} = 1{,}18$ D (3)
$\mu_{\text{iodo-3 thiophène}} = 1{,}04$ D (3)

5 - enfin, pour le calcul des moments des esters aldéhydes, nous avons utilisé : $\mu_{\text{benzoate de méthyle}} = 1{,}93$ D (17).

II - POURCENTAGES CONFORMATIONNELS DETERMINES PAR ANALYSE DES MOMENTS DIPOLAIRES.

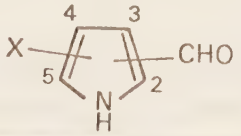
Nous examinerons successivement les résultats obtenus pour les deux aldéhydes pyrroliques et certains de leurs dérivés iodés et nitrés (composés pour lesquels interviennent les seules conformations du groupe formyle), et pour deux aldéhydes esters et deux dialdéhydes (dérivés pour lesquels se manifestent simultanément les conformations de deux groupes).

1 - Aldéhydes-2 et 3, iodo et nitroaldéhydes.

Le tableau I regroupe les moments calculés et expérimentaux des composés 1 à 11.

TABLEAU I.

Moments dipolaires et pourcentages conformationnels d'aldéhydes pyrroliques.



Composé	Position de CHO	Nature et position de X	Moments théoriques μ_{cis}	Moments théoriques μ_{trans}	μ_{exp}	% *cis* (μ)	% *cis* (RMN)
1	2		1,8	3,8	2,20	86	95
2	2	I-3	2,5	5,2	2,46	100	100
3	2	I-4	0,9	4,1	1,46	90	92
4	2	I-5	1,3	2,9	1,93	70	
5	2	NO_2-3	4,9	8,0	4,18	100	80
6	2	NO_2-4	3,0	6,3	3,28	95	93
7	2	NO_2-5	3,5	1,5	3,00	70	70-75
8	3		3,6	4,9	4,96	0	5
9	3	I-4	3,9	6,2	5,10	53	60
10	3	NO_2-2	7,0	4,6	4,73	0	5
11	3	NO_2-4	6,3	9,5	6,78	90	100

solvants : composés 1 à 10 : benzène ; composé 11 : dioxanne-1,4.

Les pourcentages des conformères cis ont été déterminés par la relation :

$$\% \text{ cis} = \frac{\mu^2_{\text{exp.}} - \mu^2_{\text{trans}}}{\mu^2_{\text{cis}} - \mu^2_{\text{trans}}}$$

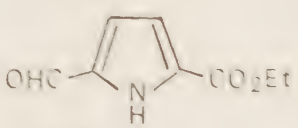
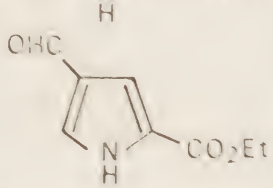
et à titre comparatif figurent parallèlement au tableau I les pourcentages obtenus par RMN : on constate dans l'ensemble une bonne concordance entre les résultats qui découlent de ces deux méthodes.

2 - Esters aldéhydes pyrroliques.

Le tableau II indique les moments calculés et expérimentaux pour les esters aldéhydes 2-5 et 2-4 (l'indice ' est relatif au groupe CHO et l'indice " au groupe CO_2Et).

TABLEAU II.

Moments dipolaires des formyl-4 et 5 pyrrolecarboxylates-2 d'éthyle.

Composé	Moments théoriques				$\mu_{exp.}$ (benzène)
	$\mu_{c'c''}$	$\mu_{c't''}$	$\mu_{t'c''}$	$\mu_{t't''}$	
	3,0	0,5	2,8	3,9	2,88
	2,6	3,1	3,7	6,5	3,62

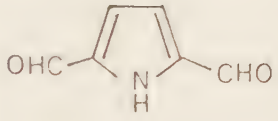
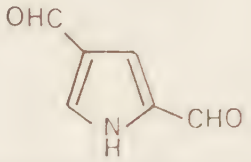
L'examen des valeurs qui apparaissent sur ce tableau montre l'impossibilité d'une détermination précise des conformations du groupe formyle.

3 - Dialdéhydes pyrroliques.

Les valeurs calculées et observées pour les dialdéhydes 2-5 et 2-4 sont données tableau III.

TABLEAU III.

Moments dipolaires des pyrroledicarbaldéhydes-2,5 et 2-4.

Composé	Moments théoriques				$\mu_{exp.}$	
	$\mu_{2c,jc}$	$\mu_{2c,jt}$	$\mu_{2t,jc}$	$\mu_{2t,jt}$	benzène	dioxanne
	3,2	1,3	1,3	2,9	3,37	3,20
	1,2	3,4	2,8	6,6	2,52	2,85

Comme dans le cas précédent, on ne peut déduire de ces résultats des pourcentages conformationnels précis des groupes formyle.

Toutefois pour le dialdéhyde 2-5 qui ne peut présenter que trois conformations, et en supposant le conformère *2t-5t* improbable, les valeurs qui figurent au tableau III montrent que le conformère préférentiel est certainement celui pour lequel les deux groupes formyle sont en cis (l'étude RMN (solvant : acétone-éther diméthylique) a conduit à des proportions d'environ 80% de conformère *cc* et de 20% de conformère *ct* (voir page 148)).

L'analyse conformationnelle d'aldéhydes pyrroliques apparaît plus délicate par examen des moments dipolaires que par RMN en raison des difficultés du choix des "modèles" et de celui des valeurs d'incréments aussi bien adaptés que possible à l'étude des molécules envisagées.

Cependant des recherches entreprises, nous paraissent pouvoir être dégagées les conclusions suivantes :

- une détermination précise des populations des conformères ne s'avère réellement certaine que lorsque seules interviennent les conformations du groupe formyle ;

- cette détermination est d'autant plus précise que les moments calculés pour les deux conformères sont notablement différents ;

- enfin de façon générale les pourcentages conformationnels obtenus corroborent de façon satisfaisante ceux fournis par RMN et ce, bien que les études aient été effectuées dans des solvants différents.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les moments électriques ont été déterminés à 25°C par la méthode dite des solutions diluées de P. DEBYE.

Cette méthode requiert la mesure de la polarisation optique $(P_E + P_A)$ et celle de la polarisation totale du soluté $(P_{2\infty})$ extrapolée pour une dilution infinie.

La valeur du terme $P_E + P_A$ a été prise égale à la réfraction moléculaire (pour la raie D du sodium) et celle du terme $P_{2\infty}$ a été calculée par la méthode de HALVERSTADT et KUMLER (18).

La mesure des constantes diélectriques a été effectuée à l'aide d'un dipôlemètre W.T.W., avec une cellule DFL 2 modifiée (5).

BIBLIOGRAPHIE

(1) A. MARINANGELI, *Ann. Chim. (Italie)*, 1954, 44, 219.

(2) H. LUMBROSO, D.M. BERTIN, M. ROBBA et B. ROQUES, *C.R. Acad. Sci.*, 1966, 262, 36.

(3) C. PIGENET, R. GUILARD et H. LUMBROSO, *C.R. Acad. Sci.*, 1968, 266, 1399.

(4) C. PIGENET, J.-P. MORIZUR, Y. PASCAL et H. LUMBROSO, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 361.

(5) H. LUMBROSO, D.M. BERTIN et P. CAGNIANT, *Bull. Soc. chim.*, 1970, p. 1720.

(6) C.W.N. CUMPER et J.W.M. WOOD, *J. chem. Soc. B*, 1971, p. 1811.

(7) B. KLABUHN, E. CLAUSEN et H. GOETZ, *Tetrahedron*, 1973, 29, 1153.

(8) D.M. BERTIN, M. FARNIER et H. LUMBROSO, *C.R. Acad. Sci.*, 1972, 274, 462 et 1875.

(9) D.M. BERTIN, M. FARNIER et C. LIEGEOIS, *Bull.Soc. chim.*, en cours de parution.

(10) L. NYGAARD, J.T. NIELSEN, J. KIRCHHEINER, G. MALTESEN, J. RASTRUP-ANDERSEN et G.O. SÖRENSEN, *J. Mol. Structure*, 1969, 3, 191.

(11) H. KOFOD, L.E. SUTTON et J. JACKSON, *J. chem. Soc.*, 1952, p. 1467.

(12) M. GOMEL et H. LUMBROSO, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 2200.

(13) T.J. BARTON, R.W. ROTH et J.G. VERKADE, *J. amer. chem. Soc.*, 1972, 94, 8854.

(14) H. LUMBROSO et C.G. ANDRIEU, *Bull. Soc. chim.*, 1973, p. 1575.

(15) G.K. ESTOK et J.H. SIKES, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 2745.

(16) K. NOACK et R.N. JONES, *Canad. J. Chem.*, 1961, 39, 2225.

(17) J.D. HEPWORTH, J.A. HUDSON, D.A. IBBITSON et G. HALLAS, *J. chem. Soc. Perkin II*, 1972, p. 1905.

(18) I.F. HALVERSTADT et W.D. KUMLER, *J. amer. chem. Soc.*, 1942, 64, 2988.

CONCLUSION

De l'ensemble de nos recherches, nous pensons pouvoir dégager les principaux résultats suivants :

Au point de vue de la synthèse, l'obtention de séries homogènes et complètes d'aldéhydes iodés, nitrés et de dialdéhydes pyrroliques s'avère nettement plus délicate que celle des isostères thiophéniques ; les difficultés sont dues :

- à l'impossibilité d'isoler des monoiodo pyrroles,

- aux tautoméries qui se manifestent lors de l'utilisation des organométalliques,

- au fait que le blocage du groupe formyle n'a pu être réalisé que par thioacétalisation et uniquement dans le cas de l'aldéhyde β, le thioacétal formé étant d'ailleurs peu stable,

- au peu de différence de réactivité des sommets α et β ce qui entraîne un manque de sélectivité dans les réactions de substitution et se traduit par l'apparition simultanée d'un nombre élevé de composés.

Au point de vue de l'analyse conformationnelle, la spectroscopie RMN se révèle être une méthode particulièrement bien adaptée à l'étude des conformations du groupe formyle des aldéhydes pyrroliques ; elle permet :

- de confirmer la stéréospécificité des couplages ^5J et de mettre en évidence celle des couplages ^4J,

- de déterminer, à température ambiante, les constantes des équilibres relatifs aux conformations NO-*cis* et NO-*trans* des aldéhydes pyrroliques substitués.

La comparaison des proportions relatives des conformères fait apparaître l'importance :

- de l'influence de la nature du substituant pour un type déterminé de structure,
- des positions relatives et respectives du substituant et du groupe formyle dans une série donnée,
- de la nature du solvant ;

- dans quelques cas favorables, d'obtenir les paramètres d'activation et de préciser l'influence du substituant sur l'énergie libre d'activation.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE - SYNTHESE DE FORMYLPYRROLES C-SUBSTITUES 3

Nitroaldéhydes pyrroliques 5

Iodoaldéhydes pyrroliques 31

Dialdéhydes pyrroliques 75

DEUXIEME PARTIE - ANALYSE CONFORMATIONNELLE DE FORMYLPYRROLES C-SUBSTITUES . 103

Spectroscopie RMN à température ambiante : stéréospécificité des couplages à longue distance 105

Spectroscopie RMN en variation de température : détermination de barrières de rotation interne 133

Moments dipolaires 155

CONCLUSION 165

DIJON, LE 11 Mai 1974.

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université :

P. FEUILLEE.